Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia

Director Luis María Zieher // **Editora** María Cristina Brió

Volumen I
Esquizofrenia. Neurobiología y Terapéuticas

Luis María Zieher
Director
María Cristina Brió
Editora científica

Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia

Volumen I

Esquizofrenia y otras psicosis. Neurobiología y terapéuticas

Luis María Zieher
Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia: Volumen I: Esquizofrenia y otras psicosis. Neurobiología y terapéuticas / Luis María Zieher; edición científica a cargo de María Cristina Brió. - 1a ed. - Buenos Aires: Sciens, 2009.
v. 1, 216 p.: il. ; 24x17 cm. - (Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia / Luis María Zieher)

ISBN 978-987-23649-3-9

1. Farmacología. 2. Neurobiología. 3. Esquizofrenia. I. Brió, María Cristina, ed. II. Título
CDD 615.1

PRIMERA EDICIÓN
NOVIEMBRE DE 2009

IMPRESO EN ARGENTINA

Queda hecho el depósito
que establece la Ley 11.723

ISBN: 978-987-23649-3-9

© 2009, Editorial Sciens S.R.L. ®
Juan F. Seguí 3569, 2° "C", C.A.B.A.
Tel/Fax: (5411) 4802-8775
www.sciens.com.ar
info@sciens.com.ar

No se permite la reproducción parcial o total, el almacenamiento, el alquiler, la transmisión o la transformación de este libro, en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico o mecánico, mediante fotocopias, digitalización u otros métodos, sin el permiso previo y escrito del editor. Su infracción está penada por las leyes 11.723 y 25.446.

Índice

Autores 10

Prólogo 13

María Cristina Brió

Presentación de la obra 15

Luis María Zieher

Primera Parte // Avances en la Neurobiología de la esquizofrenia 17

1 - De la neurona a la mente: una aproximación racional para el uso de los psicofármacos 19

Luis María Zieher

2 - Natura-nurtura en la conformación temprana del fenotipo conductual 31

Luis María Zieher

3 - La importancia de la dopamina en la cognición 45

María Cristina Brió

4 - Aspectos neurobiológicos de la esquizofrenia 63

Luis María Zieher

5 - Actualización en la patofisiología de la esquizofrenia
desde la perspectiva de la neurociencia de sistemas 73

Luis María Zieher

6 - Alteraciones de la corteza prefrontal en la esquizofrenia 89

Guillermo Joaquín Hönig

Segunda Parte // Abordajes terapéuticos de la esquizofrenia y de las psicosis no esquizofrénicas 139

7 - Aportes conceptuales básicos sobre esquizofrenia 141

Federica Hansen

8 - Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia 147

Mónica Alonso

9 - La Psicoterapia en el tratamiento de la esquizofrenia 171

Adriana Sánchez Toranzo

10 - Tratamiento psicofarmacológico
de los trastornos psicóticos en sus distintas etapas evolutivas 181

Primera Parte / Tratamiento farmacológico
de la fase aguda descompensada de los trastornos psicóticos 183

Luciana D`Alessio, Adriana Sánchez Toranzo, Federica Hansen y Liliana Avigo

Segunda Parte / Tratamiento farmacológico de mantenimiento
de los trastornos psicóticos: fase crónica compensada 199

Adriana Sánchez Toranzo, Federica Hansen y Luciana D`Alessio

Director

Luis María Zieher

Médico.

Ex Profesor Titular y Director del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1º Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Investigador Principal del CONICET.

Director de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

Presidente del Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica, Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos (FEFyM).

Editora

María Cristina Brió

Médica.

Especialista en Psiquiatría Infantil.

Especialista en Pediatría.

Magister en Psiconeurofarmacología y en Psiconeuroinmunoendocrinología, Universidad Favaloro.

Docente del Posgrado de Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

Médica psiquiatra del CESAM Nº 1 "Hugo Rosarios", CABA.

Autores

Mónica Alonso

Médica especialista en Psiquiatría, Ministerio de Salud Pública.
Médica especialista en Psiquiatría Infantojuvenil, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Magister en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.
Socia fundadora y coordinadora docente de la Asociación de Psiconeurofarmacología Argentina (APNA).

Liliana Avigo

Médica Psiquiatra. Universidad de Buenos Aires (UBA).
Jefa del Servicio de Emergencias 1, Hospital Psicoasistencial Interdisciplinario "José T. Borda".
Jefa de trabajos prácticos de las cátedras de Psiquiatría y Salud Mental.
Docente a cargo de Clínica III del Curso Superior para Médicos Psiquiatras.

Luciana D`Alessio

Doctora en Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), área Salud Mental.
Médica especialista en Psiquiatría.
Jefa de trabajos prácticos de la 1º Cátedra de Farmacología de la Universidad de Buenos Aires (UBA).
Integrante del Grupo Universitario de Psicofarmacología.
Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos (FEFyM).

Federica Hansen

Médica Psiquiatra.
Ex vicepresidente del Capítulo de Emergencias Psiquiátricas, APSA.

Guillermo Joaquín Hönig

Médico Psiquiatra. Universidad de Buenos Aires (UBA).
Magister en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.
Jefe a cargo del Servicio TRB2 (ex 25B) del Hospital Psicoasistencial Interdisciplinario "J. T. Borda", CABA.
Miembro y socio fundador de la Asociación de Psiconeurofarmacología Argentina (APNA).
Miembro y socio fundador de la Asociación de Interacción de Arte y Psicoanálisis (AIAP).

Adriana Sánchez Toranzo

Médica Psiquiatra.
Docente adscripta en Farmacología, 1ª Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).
Presidente Honoraria del Capítulo de Emergencias Psiquiátricas de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).
Integrante del Grupo Universitario de Psicofarmacología, Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos (FEFyM).

Prólogo

La Psiquiatría moderna nació, como otras especialidades médicas, al final del siglo XVIII. En este período fueron abandonadas algunas de las teorías galénicas de las enfermedades y se comenzó a describir las patologías utilizando paradigmas de la ciencia moderna. Por otro lado, la Neurociencia nació como disciplina a fines de la década de 1960, cuando se creó la Sociedad para la Neurociencia en EE.UU. El trabajo interdisciplinario entre la Neurociencia y la Psiquiatría produjo inconmensurables avances en la comprensión de las patologías psiquiátricas, lo que permitió el abandono del dualismo cartesiano y la investigación de las bases biológicas de la conducta y de sus alteraciones. Para ello, la Psiquiatría transitó un sinuoso y complejo camino hasta llegar a la actual comprensión de las patologías. El primer paso lo dio al delimitar la enfermedad mental de las conductas no aceptadas por la sociedad. El segundo implicó vincular la enfermedad a un órgano, en este caso el cerebro; y el tercero consistió en dejar de lado el concepto dualista mente-cuerpo (*res cogitans-res extensa*) desarrollado por Descartes (1596-1650) en el siglo XVII. Desde los pitagóricos, representados por Alcmeon de Crotona, y los presocráticos, hasta la década de 1990 del siglo XX, denominada "década del cerebro" por la Psiquiatría, este órgano fue considerado la sede de la vida sensitiva y psíquica del ser humano. En el siglo XVIII, Jean Etienne Esquirol (1772-1840), discípulo de Pinel, observó que las enfermedades mentales no están desvinculadas de lo que ocurre en el entorno y utilizó la siguiente metáfora: "cuando Bonaparte hizo reyes, hubo muchos emperadores y reyes en la casa de locos" (*Maladies mentales*, t I, 1838), describiendo tempranamente la influencia de la realidad y del ambiente sobre la conducta, en este caso patológica.

Reunir en un texto la evolución del conocimiento en un tema vinculado a la ciencia siempre es un desafío y esta propuesta editorial encierra tanto lo histórico conceptual como lo novedoso. Para el logro de este objetivo hemos contado con la encomiable orientación del Prof. Dr. Luis María Zieher, científico y maestro de científicos, que nos brindó a través de la docencia en la 1º cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA) y de sus trabajos, una visión comprometida con la Ciencia y con el conocimiento; este último entendido, parafraseando a sir Karl Popper, como "la búsqueda de la verdad, la búsqueda de teorías explicativas objetivamente verdaderas".

En ese sentido, resulta fundamental comprender el concepto de mente como propiedad emergente del procesamiento en redes del sistema nervioso central (F. Crick) y de esa manera cerrar la brecha que separa a "la neurona de la mente", al decir de Mario Bunge, en una concepción monista psiconeural emergentista.

Este libro, que forma parte de una serie de seis, se ha centrado en la patología psicótica y esquizofrénica. Cuenta con capítulos escritos por profesionales de experiencia y trayectoria tanto en la investigación básica como en el trabajo clínico.

Los artículos analizan las hipótesis desarrolladas recientemente e intentan explicar tanto la fisiopatología de la esquizofrenia y de las psicosis no esquizofrénicas como los progresos en el tratamiento farmacológico y no farmacológico. Para una mejor organización del material los trabajos fueron separados en dos grandes índices temáticos: "Avances en la Neurobiología de la esquizofrenia", vinculado con la ciencia básica; y el segundo, "Abordajes terapéuticos de la esquizofrenia y de las psicosis no esquizofrénicas", relacionado con las diferentes estrategias que el consenso internacional recomienda para estas patologías.

Los trabajos que abordan estos diferentes aspectos están distribuidos en los siguientes capítulos:

Primera parte: Avances en la Neurobiología de la esquizofrenia

Capítulo I: "De la neurona a la mente: una aproximación racional para el uso de los psicofármacos". Luis María Zieher. El contenido conceptual de este trabajo pionero permite articular los conocimientos dispersos en una red integrada.

Capítulo II: "Natura-nurtura en la conformación temprana del fenotipo conductual". Luis María Zieher. Si bien este trabajo no está centrado en la esquizofrenia y otras psicosis, analiza los componentes genéticos, epigenéticos y ambientales que conducen al desarrollo de las enfermedades neuropsiquiátricas, poniendo el acento en lo multifactorial de su aparición.

Capítulo III: "La importancia de la dopamina en la cognición". María Cristina Brió. Analiza el papel de la dopamina en el desarrollo y la modulación de diferentes funciones cognitivas, como la memoria de trabajo, la función ejecutiva, la estimación del tiempo y la atención y su vinculación con diferentes estados patológicos.

Capítulo IV: "Aspectos neurobiológicos de la esquizofrenia". Luis María Zieher. Se exponen la patofisiología, la heredabilidad y los factores de riesgo genéticos de la esquizofrenia.

Capítulo V: "Actualización en la patofisiología de la esquizofrenia desde la perspectiva de la neurociencia de sistemas". Luis María Zieher. Plantea cómo genes y neurotransmisores, a través de una acción sinérgica, pueden provocar la enfermedad.

Capítulo VI: "Alteraciones en la corteza prefrontal en la esquizofrenia". Guillermo Hönig. Analiza las alteraciones cognitivas, los circuitos implicados y la neurotransmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal y su relación con la fisiopatología de la esquizofrenia.

Segunda parte: Abordajes terapéuticos de la esquizofrenia y de las psicosis no esquizofrénicas

Capítulo VII: "Aportes conceptuales básicos sobre esquizofrenia". Federica Hansen. Delinea con un lenguaje claro tanto la evolución de las teorías que intentaron explicar la esquizofrenia como el progreso de las estrategias farmacológicas.

Capítulo VIII: "Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia". Mónica Alonso. Expone la complejidad de la intervención farmacológica en el marco de normas consensuadas internacionalmente.

Capítulo IX: "La psicoterapia en el tratamiento de la esquizofrenia". Adriana Sánchez Toranzo. Analiza la importancia de las diferentes modalidades terapéuticas que facilitan la adherencia al tratamiento y la mejoría en la calidad de vida del paciente y su entorno familiar.

Capítulo X: "Tratamiento farmacológico de los trastornos psicóticos en sus diferentes etapas evolutivas". Las autoras Luciana D'Alessio, Adriana Sánchez Toranzo, Federica Hansen y Liliana Avigo presentan la heterogeneidad de los síndromes psiquiátricos codificados en el DSMIV que incluyen características psicóticas y su tratamiento.

La actividad científica en el siglo XXI nos enfrenta a una vorágine de información con pocas posibilidades de integrar su volumen excesivo, por lo que el deseo de los autores y de la editora es que este libro signifique un ancla en medio de una tormenta de datos y una herramienta útil para los profesionales de la especialidad.

Dra. María Cristina Brió

Presentación de la obra

Este volumen, el primero de una serie de seis, reúne información básica y clínica especializada en temas fundamentales de la Psicofarmacología y las bases neurocientíficas que la sustentan, como puente o interfaz entre la Psiquiatría y la Neurociencia.

Esta base conceptual, que fue formulada por nosotros hace ya muchos años, se reactualiza, hoy, en el concepto de la interacción natura-nurtura o genes-entorno para comprender la génesis de las enfermedades mentales y poder encarar la terapéutica psiquiátrica. Los tratamientos combinados psicoterapia-psicofarmacología permiten encarar al paciente en su totalidad indivisible y aprender a medicar sobre las bases patofisiológicas de las enfermedades, evaluando correctamente las propiedades emergentes según el nivel de procesamiento por el Sistema Nervioso Central en el que actúan los fármacos. Así, se comprende la mente como el producto emergente del procesamiento en redes del Sistema Nervioso Central y la conciencia como la lectura de la mente que permite, en el "sentir el yo", entender o compartir lo que piensan o sienten los otros, que es fundamental para el establecimiento de los vínculos sociales. A su vez, el "conocerse a uno mismo" y tomar conciencia de lo que piensan y sienten los demás genera, por inferencia, la "conciencia moral" fundamental para la convivencia social. Gracias a modernas técnicas de imagenología funcional, se ha avanzado significativamente en la comprensión de los mecanismos biológicos y psicológicos subyacentes a la cognición moral, quizás el producto más sofisticado de la mente humana.

Comprender que todo proceso mental tiene su correlación con un proceso cerebral y, por extensión, corporal, y que las huellas o rastros que ellos dejan conforman, por procesos de plasticidad, nuestro yo, personal, ontológicamente único e irrepetible, compatibiliza los enfoques, divididos durante tanto tiempo, entre las aproximaciones puramente psicológicas y las biológicas, permitiendo de esta manera, el uso racional de los recursos psicofarmacológicos y las psicoterapias en una confluencia beneficiosa para el paciente mental y su entorno familiar y social.

Por ello, en los distintos volúmenes que integran esta colección, se enfocarán los aspectos neurobiológicos, los clínicos y la integración en pautas consensuadas de tratamiento.

El fundamental trabajo de edición y compilación efectuado por la Dra. María Cristina Brió, al igual que la colaboración de los distintos especialistas, ha resultado en una obra que permitirá, en sus sucesivos capítulos, tratar de aproximar al lector, al avance vertiginoso de la Neurociencia en la segunda mitad del siglo XX y los primeros años del nuevo milenio. Ese y no otro, es nuestro objetivo.

Profesor Dr. Luis María Zieher

Primera Parte

Avances en la Neurobiología de la esquizofrenia

1

De la neurona a la mente: una aproximación racional para el uso de los psicofármacos*

Luis María Zieher

Resumen

El uso racional de los psicofármacos, a las puertas del siglo XXI, implica un cambio fundamental respecto de las posiciones, prácticas, interpretaciones y doctrinas que imperaron desde su introducción como grupo terapéutico en la década de 1950.

Los primeros psicofármacos (neurolépticos, antidepresivos, tricíclicos, IMAO, litio) fueron descubiertos en buena medida por casualidad (*serendipity*), como efectos colaterales de medicaciones utilizadas con otros propósitos (antihistamínicos, tuberculostáticos).

A partir de mediados de la década de 1980, dejaron paso a productos obtenidos por "diseño" en los que se caracteriza, en primer término, el *target* molecular al que el fármaco se deberá fijar (*binding*), para luego de la obtención de gran cantidad de compuestos por química combinatorial definir su acción (agonista, agonista parcial, antagonista competitivo o no competitivo) y los efectos derivados de la acción a corto y a largo plazo en modelos simples (tejidos, estructuras subcelulares, sistemas) y en organismos complejos (animales, en la farmacología preclínica; y seres humanos, en la farmacología clínica).

En buena medida, la búsqueda de recursos terapéuticos para el tratamiento de las enfermedades mentales se asocia con los avances espectaculares de las disciplinas neurobiológicas y psicológicas que permiten una mejor comprensión de los mecanismos por los cuales el Sistema Nervioso Central (SNC) controla la conducta.

El estudio de los niveles de integración desde las estructuras moleculares hasta los organismos adaptativos complejos (Murray Gell Mann) no es de interés exclusivo para la "neurofilosofía", sino que tiene implicancias de todo tipo y, en particular, para comprender la fisiopatogenia de los trastornos psicopatológicos, conformar la base de las clasificaciones diagnósticas y encarar racionalmente las terapias de base psicológica y farmacológica.

En este sentido, la neurociencia involucra la integración de los distintos niveles en un enfoque multidisciplinario de la investigación y el modelaje de los datos obtenidos en las investigaciones experimental y clínica. En el *Human Brain Project* se esquematizan los niveles de funcionamiento

*Artículo actualizado a partir del texto publicado en *Psicofarmacología*. 1999:1,2-6.

cerebral en los siguientes estamentos:

Genes: ADN y secuencias proteicas.

Moléculas: receptores, canales, enzimas y proteínas estructurales con su correspondiente fisiología y farmacología, moduladores, hormonas, neurotrofinas y factores de transcripción.

Organoides: sinapsis, mitocondrias, microtúbulos, registro de corrientes sinápticas y potenciales.

Microcircuitos: estructura e imagenología de patrones sinápticos, farmacología sináptica, patrones de descarga de los potenciales de acción.

Compartimientos neuronales: imagenología tridimensional de terminales axónicos, conos de crecimiento, dendritas, espinas dendríticas y localización tridimensional de los organoides y microcircuitos sinápticos.

Células nerviosas: morfología e imagenología funcional tridimensional de las células, registros electrofisiológicos de los patrones de descarga de los potenciales de acción y corrientes de membrana.

Regiones específicas: citoarquitectura de las capas y columnas funcionales, localización de los receptores para los distintos neurotransmisores, mapas anatómicos, fisiológicos y metabólicos.

Sistemas distributivos: las redes neuronales estudiadas con procedimientos electrofisiológicos, imagenológicos y de histoquímica funcional.

Conducta: cuantificación de las *performances* conductuales con procedimientos de monitorización en vídeo y testeo de fármacos.

Si bien estos niveles se refieren esencialmente a la investigación experimental, también tienen su correspondiente correlato en la investigación clínica y la aplicación terapéutica de distintos procedimientos farmacológicos, psicoterápicos, neuroquirúrgicos, entre otros.

El problema mente-cuerpo (*mind-body*) conforma el núcleo central de las discusiones en las ciencias naturales y sociales (Dubrovsky, 1990). A partir de las concepciones del dualismo cartesiano –evidentemente una "seudo" solución del problema–, una serie de eventos, particularmente en el campo de la Neurología, fuerzan a replantear posiciones; en especial, a quienes no consideran al cerebro como el órgano de la mente.

Los sindromes de desconexión parciales o totales dentro o entre los hemisferios cerebrales brindan ejemplos que no "encajan" en las concepciones dualistas. Por ejemplo, los sindromes de alexia sin agrafia, esto es, pacientes capaces de escribir pero incapaces de leer y comprender lo que escribieron.

"Los neurofisiólogos se dan cuenta de que el SNC es solo un subsistema de todo el animal –si bien el más interesante de todos– y los psicólogos se dan cuenta de que los animales reales no son cajas negras" (Bunge, 1990).

Ello se traduce en una integración que ocurre tanto desde el nivel molecular y celular (la neurona) como desde la conducta, y que las separaciones (paredes, al decir de Bunge) "no se dan en la naturaleza sino en la filosofía y en la teología".

La neurociencia moderna y, particularmente, la década del cerebro que concluye con el milenio prácticamente han decretado la muerte del dualismo cartesiano. Damasio, en su libro *El error de Descartes - La razón de las emociones* (1996), al describir los mecanismos neurobiológicos de las emociones y la lectura que hace el cerebro de ellas (sentimientos), considera que el "error de Descartes" es la separa-

ción abismal entre el cuerpo y la mente. En este caso, el sentimiento (*feeling*) no es otra cosa que la lectura que hace el cerebro de la emoción y el tomar conciencia o conocer el sentimiento de esa emoción. Todo lo cual conforma la conciencia reflexiva (*consciousness*) de la emoción. Esto es, una parte del procesamiento de la conciencia que hace el cerebro. Estos tres niveles entrelazados de procesamiento descriptos, en este caso para las emociones, valen también para todas las otras actividades mentales que el cerebro procesa; la lectura de la mente por la que se toma conciencia de que se piensa y se dirige o enfoca la atención hacia objetos u objetivos determinados. La *conciencia reflexiva* es característica del ser humano lo que fue primeramente reconocido por Aristóteles al plantearse la dificultad de conocer lo que sabemos, lo que pensamos y el tomar conciencia de nosotros mismos. Se encuentra expresada de modo más rudimentario en los primates superiores. En un nivel sociológico, esta conciencia reflexiva nos permite, a través del "conocerse a uno mismo", tomar conciencia de lo que piensan o sienten los demás y, por inferencia, generar una "conciencia moral" fundamental para la convivencia social.

Este nivel de procesamiento, difícil de caracterizar físicamente, es la consecuencia del desarrollo en redes neuronales de los circuitos de procesamiento cerebral y, en particular, las conexiones córtico subcorticales en cuatro sectores que procesan distintos tipos de información. Los nativistas consideran que existiría un nivel *fundamental* como atributo físico de todo organismo, aun de los más primitivos carentes de SNC (por ejemplo, amebas o paramecios) que poseen respuestas compatibles con una conducta "inteligente" primitiva o protopsiquismo.

El fundamento biofísico, por el cual los organismos unicelulares generan respuestas adaptativas a distintos tipos de estímulos, y la conciencia reflexiva de los organismos adaptativos complejos, en particular el ser humano, se vincula con ondas de calcio que recorren el citoplasma, y que el sistema del citoesqueleto procesaría información en los microtúbulos al estilo de la "computación cuántica", distinto del procesamiento neurofisiológico. Hameroff y Penrose consideran que computaciones cuánticas subyacentes a la conciencia reflexiva pueden ocurrir en los microtúbulos que en su interior permiten el ordenamiento de moléculas de agua, dándose las dos situaciones (coherencia cuántica y colapso) predichas por la teoría cuántica. Esto, a su vez, se vincula con el procesamiento a través de receptores colinérgicos-muscarínicos, preferentemente localizados en las grandes células piramidales de la corteza cerebral y del hipocampo. Los receptores muscarínicos podrían modular los eventos cuánticos que ocurren en los microtúbulos dendríticos a través de los estadios de fosforilación de la proteína MAP 2, que sufre procesos de degradación y posiblemente defosforilación durante el curso de la formación de la memoria en parámetros temporales compatibles con la ventana de tiempo en que se procesa esa información (500 ms). En las hipótesis constructivistas se considera que la atención y la lectura de la mente (o conciencia reflexiva) es propiedad emergente de la organización en redes neuronales del cerebro y el barrido que las ondas de alta frecuencia (30 a 70 Hz) realizan, tanto desde el tálamo hacia la corteza, como entre los distintos sectores de la corteza (sensoriales, motores y asociativos).

El correlato fisicoquímico de esta actividad eléctrica estaría dado por ondas de calcio (*calcium waves*) que se desplazan a lo largo de las estructuras gliales y neurales a través de GAP *junctions* y modulan el funcionamiento sináptico sobre la base de la disponibilidad de calcio extracelular necesaria para el desarrollo del proceso de fusión y exocitosis de los neurotransmisores. El papel de la astroglía, que conforma más del 70% de la población celular del SNC, sería fundamental para este proceso de propagación de señales a través de redes astrocitarias.

Bunge formula una posición que se define como "monismo psiconeural emergentista" sobre la tesis de que el sistema nervioso es un supersistema compuesto de subsistemas especializados de los cuales "emergen" propiedades que los caracterizan. El origen y el destino final (*target*) de la experiencia, así como el proceso que la vincula, conforman la manera de estudiar racionalmente la psicología de la conducta, de la cognición o de las experiencias emocionales. Así, cualquier cosa concreta es tanto un sistema como un componente de un sistema. Un ser humano es un componente de varios sistemas sociales y está integrado por un número de macrosistemas (entre otros, el sistema nervioso) compuestos de subsistemas más pequeños: tejidos y órganos, células y componentes subcelulares y moleculares. En esta estructura jerárquica se puede, desde el hombre, "ascender" hasta el sistema mundial (o planetario) o bien "descender" hasta los niveles de subsistemas celulares y sus componentes moleculares.

Los sistemas de cualquier nivel dado tienen propiedades en común con sus componentes y otras que no poseen estos últimos: estas son las propiedades emergentes. Así, por ejemplo, un sistema neuronal tiene una conectividad inexistente en cada uno de sus componentes. En el esquema de niveles, la mente emerge a partir del nivel cognoscitivo y constituye el *output* del sistema junto con las salidas somáticas y visceral.

Niveles de acción de los psicofármacos

Tomando los antidepresivos como modelo, sus acciones, al igual que las de cualquier otro fármaco, se pueden valorar en distintos niveles. Según sea el punto de la cadena de eventos en el cual se efectúa la medición (capacidad de fijación a un receptor especial o *binding*, activación o inhibición de unidades catalíticas y su repercusión en los niveles de los segundos mensajeros como el AMPc, producción de las respuestas celulares o efecto propiamente dicho y sus consecuencias sobre el organismo entero, etcétera), se tendrán los llamados niveles de acción de fármacos: molecular, celular, tisular, organísmico y sociológico (interacciones entre organismos).

Para el caso particular de los psicofármacos, se postulan cuatro niveles (Gray, 1982): bioquímico, fisiológico, cognoscitivo y psicológico. Si se toma como ejemplo los tranquilizantes de tipo benzodiazepínico (BDZ) pueden distinguirse los siguientes niveles:

1. Nivel bioquímico. Las benzodiazepinas (BDZ) actúan en el nivel del complejo receptor al GABA fijándose en un sector específico, que modula la transferencia del cloro al interior de la célula a través del canal iónico que forma parte de ese receptor (canal aniónico intrínseco).

2. Nivel fisiológico. La interacción en el nivel molecular, antes descripta, altera el flujo de impulsos nerviosos (*firing*) en circuitos neuronales del hipocampo y el subí-

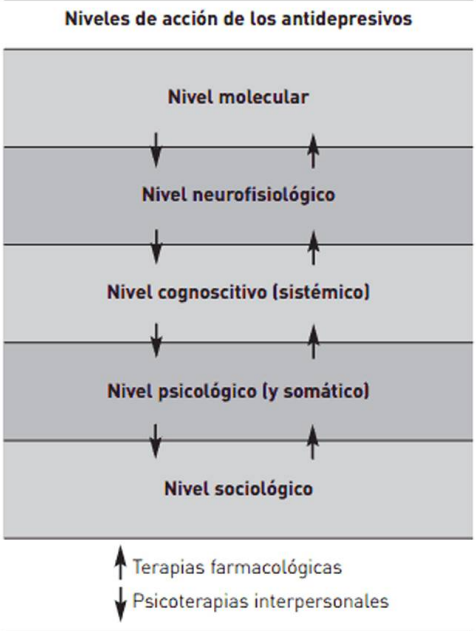
culum.

3. Nivel cognoscitivo. Se entiende por tal el procesamiento de la información por las redes y los circuitos neuronales, con sus respectivos *inputs* (ingreso de la información) y *outputs* expresados en eventos psicológicos y somáticos. La información que los circuitos neuronales del hipocampo y el subículum procesan establece comparación entre los eventos actuales y los eventos esperados. Cuando la comparación no se adecua a la expectativa, se activa un "sistema inhibitorio de conducta" que suprime la actividad motora e incrementa el alerta y la atención al medio ambiente.

4. Nivel psicológico o experiencia subjetiva. Esos efectos son vivenciados o asumidos por la persona como ansiedad. Las BDZ, al suprimir la activación del sistema inhibitorio, contrarrestan la ansiedad y dan como resultado su acción tranquilizante o ansiolítica. Los eventos a nivel psicológico "emergen" en el nivel sociológico como conductas o cambios conductuales susceptibles, además, de modificar o ser modificados por el medio ambiente en el que se ubican la persona y su entorno social (nivel sociológico).

FIGURA 1

Una interpretación del mecanismo de acción de los psicofármacos



Es importante reconocer que estas acciones ocurren prácticamente de manera simultánea, aunque en el orden lógico dado por la relación de precedencia. Los diversos niveles se influyen y determinan los unos a los otros. La relación entre niveles en la "jerarquía" o "estructura de niveles" (Bunge) está dada por el hecho de que los elementos de un determinado nivel pertenecen a los niveles precedentes. Esta estrategia de análisis multinivel es capaz de aglutinar los estudios de Neurociencia y Psicología y, de este modo, se convierte en *la única manera de llenar el vacío entre la neurona y la mente*, al decir de Bunge.

La interpretación en niveles del mecanismo de acción de los psicofármacos, desde su interacción molecular hasta su expresión en el nivel conductual, se correlaciona con el mecanismo de sentido secuencial inverso, por el cual las alteraciones provocadas en los *patterns* de conducta se traducen en cambios biológicos detectables, aun a nivel molecular.

Para el caso utilizado como ejemplo, el de los mecanismos por los cuales las BDZ producen sus efectos característicos, se ha demostrado (Izquierdo y Medina) que el estrés agudo y crónico en el animal de experimentación, sometido a pruebas de natación forzada o choque eléctrico en las patas ("estrés ineludible"), así como diversos procedimientos de aprendizaje instrumental, es acompañado por cambios en la densidad (Bmax) de receptores de BDZ en la corteza cerebral y el hipocampo, así

como de alteraciones en ligandos endógenos (moléculas que se fijan a ese receptor con efecto agonista o agonista inverso) en la amígdala, la corteza cerebral y el *septum*. También comprobaron que los procesos de retención de memoria para las tareas de aprendizaje evitatorio del estrés (*avoidance*) fueron significativamente menores luego de la administración de flumazenil, un fármaco antagonista específico de los receptores benzodiazepínicos. Es decir que el animal de laboratorio, con la administración del antagonista, dejaba de retener en su memoria las conductas evitativas que le permitian escapar al estrés.

Es dable pensar, entonces, que los diferentes procedimientos conductuales o psicoterápicos que previenen la percepción o elaboración (procesamiento) de nuevos factores, endógenos o exógenos, generadores de trastornos psicopatológicos, o que modifican los ya existentes deben, necesaria o ineludiblemente, transducirse en cambios o alteraciones biológicas. Con lo cual se concede sustrato biológico a los resultados de la psicoterapia, en contra de la suposición, no por difundida menos equivocada, de que sólo los tratamientos farmacológicos son "biológicos".

En este sentido, resaltamos que el mecanismo de acción en las terapias farmacológicas opera desde lo molecular hacia lo conductual (Figural 1); mientras que en las psicoterapias el proceso ocurre en sentido inverso: desde lo conductual y su experiencia subjetiva, hasta los cambios generados a nivel molecular, pasando por los niveles cognoscitivo y neurofisiológico.

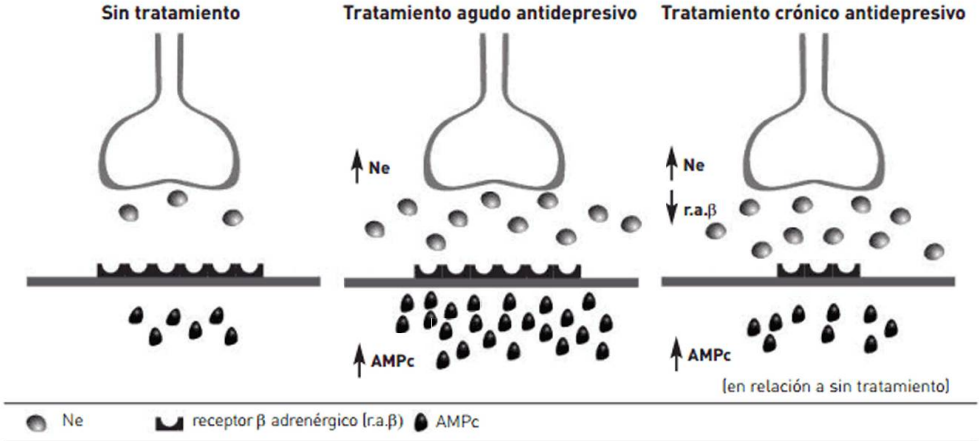
Nivel molecular

Comprende la interacción droga-receptor, esto es la unión del fármaco a sus blancos (*targets*) moleculares y las propiedades emergentes derivadas. Así, los fármacos antidepresivos clásicos (típicos) tienden a incrementar los niveles de las monoaminas: serotonina (5HT), noradrenalina (NA) y dopamina (DA), según sea su afinidad por los respectivos transportadores moleculares Na^+ dependientes (SERT, NAT o DAT). Los IMAO ejercen su acción primaria al bloquear selectiva o no selectivamente las distintas isoformas de la monoaminooxidasa.

Otros fármacos, como la mianserina y la mirtazapina, al bloquear auto y heterorreceptores α_2 (de tipo presináptico) también incrementan los niveles de NA (directamente) y de 5HT (indirectamente por la activación noradrenérgica α_1 de las neuronas serotonérgicas, por mirtazapina: antidepresivo dual). Estos efectos iniciales de los transmisores aminérgicos (esquematizados en la Figura 2 en la NA) gatillan una serie de eventos adaptativos que tienden a corregir otros cambios también adaptativos generados por la exposición crónica a las emociones, la ansiedad y el estrés que provocan profundas, marcadas y consistentes alteraciones estructurales, moleculares, fisiológicas y conductuales que conforman la base fisiopatológica de la depresión. Estos cambios son de tipo adaptativo, por lo cual involucran modificaciones de la neuroplasticidad que pueden ocurrir en distintos niveles: *up* o *down regulation* de sitios receptores, cambios en segundos mensajeros, activación de factores de transcripción y eventos genómicos relacionados, como la síntesis de neurotrofinas y sus receptores que se traducen finalmente en cambios estructurales en neuronas hipocampales, serotonérgicas, etcétera, con aumento de la extensión y la ramificación de los árboles dendríticos y de sus espinas (neuritogénesis). Más recientemente, puede

FIGURA 2

Cambios en los niveles del neurotransmisor, sus receptores y segundos mensajeros, como consecuencia del tratamiento agudo y crónico con antidepresivos.



Modificado de *Duman et al. Arch. Gen. Psychiatry 54:597.606, 1997.*

mencionarse el aumento de neuronas (neurogénesis) en ciertas áreas del cerebro, en particular, en el giro dentado del hipocampo, que se relaciona con los efectos antidepresivos en sus secuencias temporales y en los cambios moleculares o clínicos a los psicofármacos en un concepto acuñado bajo el nombre de *consilience*.

Neurotrofinas y depresión

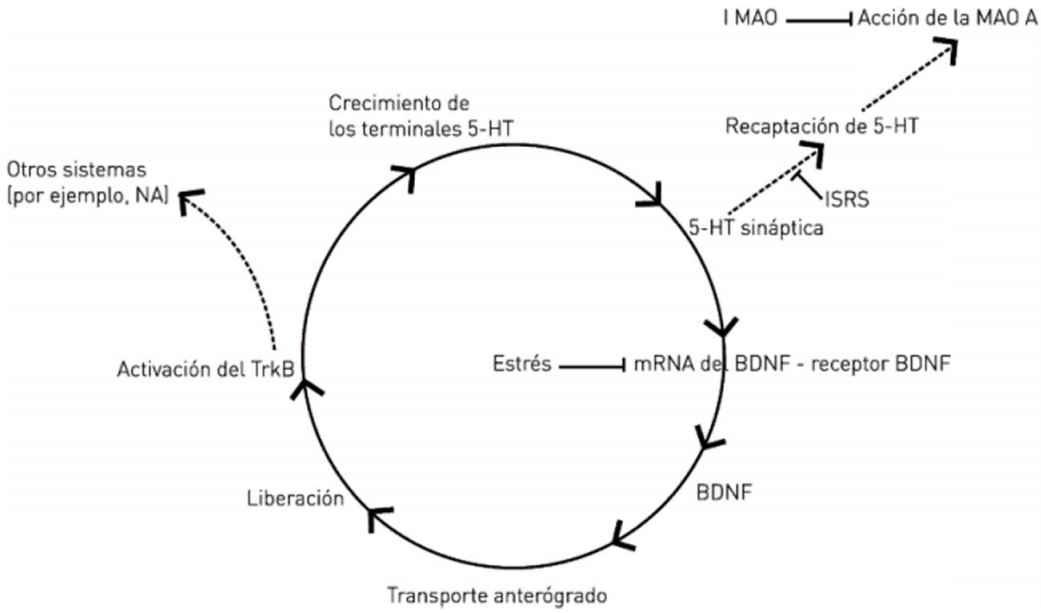
Descubrimientos recientes sugieren que la medicación antidepresiva y las terapias electroconvulsivas actúan por medio del incremento en la producción de IDS, factores neurotróficos propios del cerebro. Estas acciones deberían implicar deficiencias (en la depresión) en la producción de neurotrofinas endógenas, entre otras, el BDNF y la neurotrofina 3 (NT 3), citoquinas que promueven la función y el crecimiento de las neuronas serotonérgicas en el cerebro adulto (Figura 3).

Las acciones se traducen en un significativo crecimiento de las terminales serotonérgicas en sus dendritas y espinas que se correlacionan con la mejoría en la conducta de los animales en los modelos de desesperanza adquirida o luego de las inyecciones sistémicas de glucocorticoides. También los antidepresivos elevan el RNAm para el receptor a BDNF de alta afinidad (TrkB). Las drogas estimulantes, como la cocaína, y otras drogas psicoactivas que carecen de efecto antidepresivo, no fueron capaces de aumentar el BDNF ni los niveles de su receptor TrkB, aun cuando fueron administradas crónicamente.

Al establecerse, por estos mecanismos, circuitos nuevos de procesamiento mejora el funcionamiento (nivel neurofisiológico), el procesamiento sistémico (en el nivel cognoscitivo) y aparecen cambios conductuales evidenciados en la mayoría de los indicadores clínicos (nivel psicológico) y de la conducta de la persona (nivel sociológico). Por otra parte, considerando la fisiopatología de la depresión en el nivel de los factores neurotróficos y la expresión génica

FIGURA 3

Interacción entre la serotonina (5-HT), la producción del factor neurotrófico cerebral (BDNF) y el factor de crecimiento de las fibras nerviosas que contienen 5-HT en el cerebro.



5-HT – ácido 5-hidroxi-indolacético.
NA – noradrenalina.
MAO A – monoaminooxidasa A.
Los efectos antidepresivos de la terapia electroconvulsiva (ECT) y de los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) podrían estar causados por un incremento de las neurotrofinas estimuladoras del crecimiento de las fibras nerviosas serotonérgicas y adrenérgicas y por el incremento de los niveles sinápticos de sus respectivos neurotransmisores.

se concede sustrato a los mecanismos por los cuales la repetición de episodios de estrés o depresión generan lesiones que incrementan la vulnerabilidad a la recurrencia de nuevos episodios.

Efectos adaptativos a nivel neuroendócrino: se traducen en la *up regulation* de receptores a glucocorticoides (GR) luego del tratamiento con antidepresivos, lo que al normalizar el mecanismo negativo de retroalimentación (test de supresión a la dexametasona), producen un descenso de los niveles aumentados de cortisol, ACTH y CRH con normalización del eje hipotálamo pituitario adrenal (MPA).

Nivel neurofisiológico

Corresponde a las respuestas a nivel celular generadas por la acción molecular de los fármacos y sus respectivas propiedades emergentes. En este nivel, la acción de los NT y los factores neurotróficos se evidencia en los cambios o efectos fisiológicos, en las descargas (*firing*) de las neuronas de origen de la inervación aminérgica central y en sus prolongaciones y terminaciones axónicas. Estos cambios se manifiestan luego en el procesamiento sistémico. Debe tenerse muy en cuenta que las neuronas procesan en serie y en paralelo y que este proceso, que es simultáneo, gene-

ra, a su vez, cambios tanto en el *output* como en el *input* de cada elemento neuronal.

En general, los efectos agudos o tempranos llevan a una disminución del *firing* de los núcleos adrenérgicos y serotonérgicos centrales con reducción de la síntesis y el recambio neuronal de NA y 5 HT. En los tratamientos prolongados, retorna la frecuencia de las descargas del *locus coeruleus* a la normalidad y aumenta la descarga de los neurotransmisores por estímulo nervioso.

Cuando los animales de experimentación son sometidos a una sesión de *shock* inescapable e incontrolable (SI), tanto a las 24 como a las 48 horas, se presentan síntomas que poseen semejanza con el síndrome depresivo humano (Pavcovich y colaboradores, 1990). Los estudios electrofisiológicos en las neuronas NA del *locus coeruleus* mostraron una disminución en la velocidad del disparo (*firing*) a las 24 horas de ser expuestos al SI, esta caída es más marcada a las 48 horas posteriores a la exposición.

Estos efectos tienden a corresponderse con una disminución en los niveles de NA en el área del *locus coeruleus* inducida por la exposición al SI. Pavcovich y colaboradores encontraron que, por el contrario, la exposición repetida al estrés por inmobilización (2 horas diarias, durante 7 días) lleva a un aumento de neuronas en el *locus coeruleus* espontáneamente activas y al aumento del *firing*. Estos datos se correlacionan con la densidad disminuida de receptores adrenérgicos beta y la consecuente caída en la producción del segundo mensajero AMPc.

Estos fenómenos también se observan después de la exposición repetida a un mismo estímulo estresógeno, por lo que se propone la hipótesis de que los antidepresivos actúan facilitando la adaptación al estrés.

La actividad rítmica de las células de origen de la inervación serotonérgica (núcleos del rafe) también se incrementa como consecuencia de los efectos a largo plazo por el mecanismo antes descripto a nivel molecular. Si se considera que cada neurona serotonérgica del rafe genera 500.000 varicosidades (o sitios de liberación sináptica de serotonina) ampliamente distribuidos en todo el SNC y con máxima densidad en el cerebro límbico de primates, y que cada neurona de la corteza prefrontal recibe no menos de 200 varicosidades serotonérgicas, se comprende el importante papel transmisor o modulador que desempeña la serotonina en amplios volúmenes del cerebro.

También, la actividad rítmica se proyecta hacia el núcleo *accumbens* donde modula la liberación de DA y genera la activación de un circuito de recompensa que confiere propiedades placenteras a las experiencias motoras o psíquicas. Todo ello, unido (*binding*) por las actividades electrofisiológicas propias de las ondas de alta frecuencia que, se cree, intervienen en el procesamiento de la conciencia reflexiva. Los antidepresivos, sean inhibidores específicos de la recaptación de serotonina, como los inhibidores de la MAO y las terapias de tipo electroconvulsivo, al incrementar la producción y liberación de serotonina, el crecimiento y la diferenciación de las proyecciones dendríticas y sus espinas, y actuando a través de este sistema integrador promueven la mejoría del estado de conciencia reflexiva vinculado con el procesamiento de la emoción y del estado afectivo.

Nivel cognoscitivo

El procesamiento de la información por los circuitos aminérgicos y las neuronas productoras de CRH se expresan en cambios adaptativos de conducta (centrales) y mecanismos periféricos de adaptación

(glucocorticoides, catecolaminas), los que se valoran como eventos psicológicos y somáticos.

Los circuitos citados anteriormente establecen vinculación entre *inputs* estresantes de origen endógeno (por exageradas y contraproducentes reacciones defensivas), o de origen exógeno, que se expresan (*output*) en profundos cambios del estado tímico con depresión o angustia. La modificación cuali o cuantitativa que los antidepresivos ejercen en esos sistemas llevan a enfrentar (*to cope*) con mayor eficacia el estrés crónicamente repetido. Esa capacidad de enfrentar o adaptarse mejor al estrés (*coping behaviour*) sería el mecanismo cognoscitivo básico de acción de la medicación antidepresiva. Los modelos animales de depresión, farmacológicos o conductuales, han contribuido –y lo siguen haciendo– a las investigaciones sobre los mecanismos de acción de las drogas antidepresivas. Luego de la administración crónica, los antidepresivos producen múltiples cambios en diversos sistemas neuronales. En el intento de establecer el significado funcional de estos cambios, debe tenerse en cuenta la incapacidad de las drogas antidepresivas para elevar el tono humoral en las personas no deprimidas, lo que constituye un apoyo adicional a lo expuesto anteriormente sobre el hecho de que la medicación solo actúa sobre la reacción propia del organismo.

Solo resultan aplicables, en este sentido, aquellos modelos animales que mantienen las condiciones anormales provocadoras del cuadro, durante los períodos extensos necesarios para evaluar los efectos crónicos de los fármacos antidepresivos. Solo algunos de los modelos animales cumplen con tales requisitos, entre otros, los de desesperanza adquirida (*learned helpessness*).

Se ha progresado poco en el desarrollo de antidepresivos que muestren perfiles farmacológicos específicos para el tratamiento de grupos particulares de pacientes. Esto, en buena parte, se explica porque la especificidad solo corresponde al evento inicial gatillado por el fármaco de acuerdo con su mecanismo primario de acción (bloqueo de la captación neuronal, inhibición de la MAO, etcétera). Por el contrario, luego del tratamiento crónico, la mayor parte de las evidencias indica que la especificidad farmacológica se pierde, ya que los eventos a nivel celular parecen unificarse o confluir en las mismas vías o efectores finales.

Las implicancias derivadas de este concepto se aplican tanto a la interpretación fisiopatológica como al diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de los cuadros depresivos.

Niveles psicológicos, su evaluación clínica

Los cambios en el procesamiento de la información por el SNC inducidos por la terapéutica antidepresiva se expresan (emergen) a nivel psicológico como cambios subjetivos que pueden evaluarse objetivamente en escalas de depresión como las de Hamilton, Montgomery Asberg (MADRS), Beck, etcétera.

Los cambios se expresan también en el nivel somático, dado el papel fundamental que cumple el SNC en la regulación de las funciones corporales viscerales y de los subsistemas de menor nivel.

Nivel sociológico

Las alteraciones conductuales se expresan, a su vez, en la interrelación (en los dos sentidos) del paciente depresivo con su entorno social. Las particularidades de las situaciones familiares, laborales, institucionales y de índole sociocultural pueden

operar en los dos sentidos, con lo que resulta posible, entonces, que actúen como factores depresógenos o, por el contrario, que al encarar el tratamiento antidepresivo, operen como elementos favorecedores de la recuperación. Así, al cambiar la relación con las condiciones desfavorables del entorno y su repercusión sobre el psiquismo, mejora el procesamiento de los factores estresantes cuya repetición crónica forma una de las bases de la enfermedad afectiva. La propiedad emergente del nivel psicológico es la conducta.

A su vez, las propiedades emergentes del nivel sociológico (lo sociocultural, lo económico, lo ecológico, etcétera) cumplen un papel relevante tanto en la génesis del cuadro depresivo, como en las tentativas terapéuticas para su corrección. De este modo puede entenderse que en las depresiones de base ecológica (depresión estacional, *winter depression*) los medios que tienden a corregir o a modificar el procesamiento de esos factores, tales como la luminoterapia o la administración de beta-bloqueantes (propranolol) de corta vida media a las 5.30-6.00 a.m., para adelantar el descenso de la melatonina que acompaña el amanecer, puedan ejercer un importante papel en el tratamiento exitoso de esas condiciones.

Conclusiones

Así como el enfoque en niveles permite comprender el mecanismo de acción de los agentes antidepresivos desde su primera acción (molecular) hasta la expresión en el nivel clínico y social, los factores "depresógenos" pueden, por un mecanismo secuencial inverso, actuar desde cualquiera de estos niveles para inducir cambios a nivel molecular, en los diversos procesos que caracterizan la neurotransmisión aminérgica; o cambios neuroendócrinos con expresión en el eje CRH ACTH cortisol (eje HPA o del estrés), que repercuten en el trofismo neuronal al igual que los cambios generados en la actividad de los factores neurotróficos, tanto de los ligandos, como de sus sitios receptores y que se traducen en el desarrollo y el mantenimiento de las proyecciones dendríticas y sus espinas.

Se concluye en que el mecanismo de acción de los antidepresivos debe integrarse en un modelo sistémico que encara al hombre como una entidad biopsicosocial. El enfoque multinivel permite la integración racional entre las terapias y sus diferentes modos de acceso: lo biológico, punto inicial de acción de la medicación antidepresiva; lo psicodinámico, es decir las psicoterapias en sus diversas técnicas; y lo social, el entorno familiar, laboral, institucional y sociocultural del paciente depresivo y la necesidad de su correcta inserción en él.

Referencias bibliográficas

Altar CA. Neurotropins and depression. Trends Pharrnacol Sci 1999;20:59 61.

Berlucchi G y Aglioti S. The body in the brain: neural bases of corporeal awareness. TINS 1997;20:560 564.

Bunge M. De la neurona a la mente. Bol. Arg. Psicologia III 1990;1 7.

Bunge M. Emergency and the mind. Neurosci 1980;2:501 509.

Bunge M. From mindless neuroscience and brainless psychology to neuropsychology. Am Theor Psycol 1983;3:113 133.

Bunge M. From neuron to behaviour and mentation: an exercise in levelnanship. In: Information processing in the nervous system. Pisker MM and Williams WD, (Eds). New York, Raven Press, 1980;1 16.

Bunge M. The mind body problem. Oxford: Pergamon Press 1980.

Chrousos G. Clinical and biochemical manifestations of depression. The New Eng. J. Medicine 1988; part 1, 6: 348 353; part 2, 7:413 420.

Cooper JR, Bloom FE y Roth RH. The biochemical basis of neuropharmacology. 6th Edition New York, Oxford University Press, 1991.

Dubrovsky B. Evolution of nervous systems and psychiatry: consequences of the vertical and horizontal duality of the evolutionary process, J Psychiatr Neurosci 1993;18:245 259.

Dubrovsky B. There topics in Bunge's treatise in basic philosophy. The mind body, teleology and health and disease. In: Studies on Mario Bunge's Treatise. Weingartner P, Dorn G (Eds), Atlanta GA. Riedel Publishing Company, pps. 193 204 (1990).

Fost JW. Neural rhythmicity, feature binding, and serotonin: A hypothesis. Neuroscientist 1999;5:79 85.

Gold P, Goodwin F, Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. Arch Gen Psychiatry 19 97;54:597 606.

Gray JA. The neuropsychology of anxiety. Oxford University Press. 1982.

Pavcovich LA, Cancela LM, Molina VA y Ramirez OA. Chronic stress induced changes in locus coeruleus neuronal activity. Brain Res Bull, 1990;26:17:21.

Pavcovich LA, Cancela LM, Volosin M, Molina VA y Ramirez OA. Chronic stress induced changes in locus coeruleus neuronal activity. Brain Res Bull, 1990;24:293 296.

Post RP. Molecular biology of behaviour. Targets for therapeutics. Arch Gen Psychiatry 1997:54:607 608.

Quartz SR. The constructivist brain. TICS 1999;3:48 57.

Shephered GM, et al. The human brain project: neuroinformatics tools for integrating, searching and modeling multidisciplinary neuroscience data. Trends Neurosci. 1998;21:460 468.

Stemberg EM. Emotions and disease: From balance of humors to balance of molecules. Nature Medicine 1997;3:264-267.

Vetulani J, Sulser F. Actions of various antidepressant treatments reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP generating system in limbic forebrain. Nature 1975;257:495-496.

Whybow P, Akiskal H, McKinnen W. Mood disorders, toward a new psychobiology. New York, NY Plenum Press, 1984:228.

Woolf N J. Cholinergic correlates of consciousness: from mind to molecules. TINS 1999; (22)12:540 -541.

Zieher LM. Bases farmacológicas de la terapéutica antidepresiva. Rev Arg Farm Clin. 1993;1:87 91.

Zieher LM. Niveles de acción de los antidepresivos: Un enfoque integrado de las terapias de base psicológica y farmacológica. Rev Arg Farm Clin 1994;1:137 143.

Zieher LM y Rojtenberg LS. Depresión y antidepresivos. Bases clínicas, psicodinámicas y farmacológicas. CTM Editores. Buenos Aires, 1991.

2

Natura-nurtura en la conformación temprana del fenotipo conductual

Luis María Zieher

Resumen

Los procesos de plasticidad aparecen involucrados en ambas situaciones, tanto en la generación de la estructura y la función normales como en los cambios que operan en las enfermedades de base afectiva, cognitiva o neurodegenerativa. Necesitamos elucidar los componentes genéticos, epigenéticos y ambientales que conducen al desarrollo de las enfermedades neuropsiquiátricas complejas, las bases neurobiológicas de los síntomas mentales con base en la disfunción de los sistemas cognitivos y emotivo/motivacionales. Todo ello es necesario para permitir dilucidar el mecanismo por el cual los tratamientos farmacológicos y las terapias cognitivo/conductuales son capaces tanto de mejorar la signosintomatología como de retardar la progresión de las enfermedades, aún las de base genética sólida.

Por lo tanto, la plasticidad permite ver al cerebro como un órgano determinado y determinante que no puede ser considerado como una organización fija de redes neuronales cuyas conexiones se establecerían de forma definitiva al término del período de desarrollo precoz, volviendo rígido el tratamiento de la información. La plasticidad demuestra que la red neuronal permanece abierta al cambio y a la contingencia, y que es modulable por el acontecimiento y las potencialidades de la experiencia que siempre pueden modificar el estado anterior. Por ello, la plasticidad es una de las variables que conforma el fenotipo de un individuo que, en su conjunto (fenoma), resulta de la interacción del bagaje genético (genoma) modelado o expresado por las experiencias generadas a partir de la interacción con el entorno ambiental cambiante que, en su conjunto, conforman el ambioma.

Introducción

La comprensión de la neurobiología de las funciones normales y alteradas del sistema nervioso permite ingresar a la patogénesis de las enfermedades a través de aproximaciones básicas que iluminan la función del cerebro, desarrollando y correlacionando estructura y función en los diferentes sistemas cerebrales tanto en el neurodesarrollo como en los estados cognitivos, afectivos, de envejecimiento, etcétera. Así, los procesos que se encuentran afectados en las enfermedades neurodegenerativas son los mismos que operaron en la migración neu-

Artículo publicado en *Psicofarmacología*. 2007:7,9-16.

ronal en el desarrollo, en la diferenciación de las líneas neuronales y gliales a partir de las células progenitoras (*stem cells*) y en la adquisición por procesos de aprendizaje y memoria de las funciones nerviosas superiores (1).

Los procesos de *plasticidad* aparecen involucrados en ambas situaciones: tanto en la generación de la estructura y la función normales como en los cambios que operan en las enfermedades de base afectiva, cognitiva o neurodegenerativa. Necesitamos elucidar los componentes genéticos, epigenéticos y ambientales que conducen al desarrollo de las enfermedades neuropsiquiátricas complejas, las bases neurobiológicas de los síntomas mentales con base en la disfunción de los sistemas cognitivos y emotivo/motivacionales.

Todo ello es necesario para permitir dilucidar el mecanismo por el cual los tratamientos farmacológicos y las terapias cognitivo-conductuales son capaces, tanto de mejorar la signosintomatología como de retardar la progresión de las enfermedades, aun las de base genética sólida.

El concepto del "cerebro plástico" permite introducir una nueva visión del cerebro, dando fin a las antinomias entre las concepciones puramente biológicas de las enfermedades mentales (psiquiatría biológica) y las que propone el psicoanálisis, que pone énfasis en la causalidad psíquica y en la problemática de la subjetividad como causa principal del trastorno mental. La plasticidad permite ver al cerebro como un órgano determinado y determinante que no puede ser considerado como una organización fija de redes neuronales cuyas conexiones se establecerían de forma definitiva al término del período de desarrollo precoz, volviendo rígido el tratamiento de la información. La plasticidad demuestra que la red neuronal permanece abierta al cambio y a la contingencia, y que es modulable por el acontecimiento y las potencialidades de la experiencia que siempre pueden modificar el estado anterior (2, 3). Por ello, la plasticidad permite demostrar que, a través de una suma de experiencias vividas, cada individuo se revela único e imprevisible, más allá de las determinaciones que implica su bagaje genético; la cuestión del sujeto como excepción a lo universal es, entonces, tan central para las neurociencias como lo era ya para el psicoanálisis. A la inversa de lo que parece sugerir la idea convencional de determinismo genético, la plasticidad pone en juego la diversidad y la singularidad. Por tal motivo, el fenómeno de la plasticidad exige pensar al sujeto psicoanalítico en el propio campo de las neurociencias (4).

Resistencia, resiliencia y sistemas dinámicos no lineales

La resistencia es una medida de cuánto cambia un sistema bajo efecto de una perturbación. Si el sistema cambia significativamente, se dice que es "flexible", lo que marca su capacidad de adaptación al cambio. La resiliencia es una medida de la extensión o el grado de recuperación luego de la remoción de la perturbación o fuente del cambio.

Los sistemas biológicos tienden a adaptarse (flexibilidad, alto grado de caos) y a recuperarse (resiliencia, alto grado de anticaos). Si el sistema se adapta al cambio o perturbación crónica y la adaptación perdura, es plástico, propiedad fundamental del tejido nervioso en sus distintos niveles de organización. De ahí que la neuroplasticidad incrementa la resiliencia, y el sistema flexible es más resistente: tolera mejor el cambio (5). Los fenómenos de plasticidad juegan en los dos sentidos: pueden ser

favorables al organismo y su capacidad de adaptación (memoria, aprendizaje, creatividad, etcétera) o pueden ser perjudiciales cuando estabilizan una situación patológica (envejecimiento patológico, dolor neuropático, epilepsia, Parkinson, etcétera).

Muchas propiedades de los sistemas biológicos como la "creatividad" de los seres humanos no se desarrollan de una manera lineal o continua, sino por un desarrollo "todo o nada", llamado dinámica no lineal, que incluye el estudio del caos. Los abruptos cambios que caracterizan a los sistemas "no lineales" se designan propiedades emergentes. En estos sistemas no lineales, pequeños cambios en las condiciones iniciales, por ejemplo la administración de LSD-25 en muy pequeñas dosis, pueden tener grandes consecuencias, muchas veces no esperables, en la condición final (alucinaciones).

El cerebro exhibe en sus registros (EEG) una dinámica no lineal (6): la interacción de billones de neuronas que actúan por comunicaciones célula-célula forman un "sistema colectivo" que emerge como más que la suma de sus neuronas individuales. Las interacciones neuronales autoorganizadas dentro del cerebro responden al ambiente externo (entorno) formando redes neuronales dinámicas que, colectivamente, almacenan, procesan y emiten rápidamente grandes cantidades de información, lo que se manifiesta, entre otros, en la conciencia reflexiva (*consciousness*) y la creatividad.

Las interacciones del entorno con el cuerpo y el cerebro resultan en la autoorganización de redes interactivas que poseen nuevas propiedades colectivas. Si las interacciones entre unidades individuales son muy "fuertes", la red de procesamiento sistémico es ordenada y rígida, poco apta para responder a las situaciones cambiantes del entorno (mucho orden). Si las interacciones son demasiado débiles (poco orden), el sistema tiende a la dispersión y se vuelve desorganizado en su conducta por la falta de retroalimentación entre las unidades. Un sistema dinámico, en contraposición a los anteriores, varía en el grado de interacción entre las unidades individuales dada la diversidad de las redes colectivas (por ejemplo, las redes neuronales), lo que provee al sistema de plasticidad para adaptarse rápidamente a las situaciones cambiantes del entorno.

En conclusión, los sistemas biológicos evolucionan a una unión de orden y aleatoriedad, por lo que se encuentran en el "filo" del caos o en la interfaz entre orden y caos (caos y anticaos).

La lectura de la mente y el autismo

Las personas con trastornos autísticos son incapaces de "leer la mente", una habilidad ubicua y común entre los humanos y necesaria para las interacciones sociales comunes.

El defecto más relevante del autismo es un déficit devastante en el *"insight"* social humano que se refiere como "ceguera mental" (*mind blindness*) (11). La "teoría de la mente" o "mentalización" presupone que los individuos normales, al poseer la capacidad de "leer la mente", atribuyen estados mentales a sí mismos (*self*) y a los otros, lo que les permite explicar y predecir la conducta (y el pensamiento) de los otros sobre la base de sus propios pensamientos y sentimientos.

En la hipótesis de la ceguera mental del autismo, Uta Frith (12) considera con base en resultados de neuroimagenología, que la alteración es resultante de la disfunción de un circuito dedicado a procesar los

mecanismos neurocognitivos responsables de la lectura de la mente.

El monismo psiconeural emergentista de Bunge

Bunge formula una posición que se define como "monismo psiconeural emergentista" sobre la tesis de que el sistema nervioso es un supersistema compuesto de subsistemas especializados de los cuales "emergen" propiedades que los caracterizan (8). El origen y el destino final (*target*) de la experiencia, así como el proceso que los vincula, conforman la manera de estudiar racionalmente la psicología de la conducta, de la cognición o de las experiencias emocionales. Así, cualquier cosa concreta es tanto un sistema como un componente de un sistema. Un ser humano es un componente de varios sistemas sociales y está integrado por un número de macrosistemas (entre otros, el sistema nervioso) compuestos de subsistemas más pequeños: tejidos y órganos, células y componentes subcelulares y moleculares. En esta estructura jerárquica se puede, desde el hombre, "ascender" hasta el sistema mundial (o planetario) o bien "descender" hasta los niveles de subsistemas celulares y sus componentes moleculares o submoleculares.

Los sistemas de cualquier nivel dado tienen propiedades en común con sus componentes y otras que no poseen estos últimos: éstas son las propiedades emergentes.

Así por ejemplo, un sistema neuronal tiene una conectividad inexistente en cada uno de sus componentes. En el esquema de niveles, la mente emerge a partir del nivel cognoscitivo y constituye el *output* del sistema junto con las salidas somática y visceral.

Natura y nurtura

Las conductas y los procesos evolutivos se vinculan tanto con los genes (*natura*) como con el entorno (*nurtura*) o ambiente (13). Es totalmente falso y carente de sentido asignar porcentajes y afirmar que, por ejemplo, una conducta A es 40% genética y 60% ambiental. Los factores genéticos y ambientales interactúan para crear una totalidad que es imposible de romper o reducir a componentes separados.

El concepto de *fenotipo*, corresponde a todos los aspectos de un organismo que están por debajo o por arriba, esto es, por fuera del material genético. La interacción entre un fenotipo dado de un organismo en función del entorno es una norma de reacción. Por lo tanto, *la norma de reacción* es el mapeo del entorno al fenotipo que es característico de una particular constitución genética.

El **genotipo** no especifica una única dirección o destino de desarrollo sino que especifica una norma de reacción, esto es, una conducta de desarrollo diferente en diferentes entornos. La norma de reacción describe diferencias entre interacciones genotipo-entorno. El desarrollo no es sólo un proceso cuantitativo sino que involucra transformaciones o transiciones, por ejemplo entre lo sensorio motor (que aparece antes) y la conducta cognitiva, que es posterior. Dos fuerzas interactuantes en el fenotipo determinan las variaciones totales: iguales genes en diferentes ambientes de desarrollo, generan fenotipos diferentes.

Hay diferentes genotipos con el mismo ambiente de desarrollo en la población promedio.

El concepto de *heredabilidad* (H), se refiere a la proporción de variabilidad de un trazo en una población dada que es variancia genética:

H = variancia genética/variancia genética + variancia ambiental
H = 100%: toda la variancia de la población es genética.
Por debajo del 100% aparecen características como la altura, el peso, el volumen, la actividad metabólica y los trazos conductuales. Algunos, como el lenguaje hablado específico o la afiliación política o religiosa, tienen heredabilidad nula. Es falso pensar que en una heredabilidad alta (90%) es inútil cambiar el entorno porque "el gen determina el trazo".
Un ejemplo lo constituye el sindrome de Down (trisomía del cromosoma XXI), una enfermedad de alta heredabilidad en la que el "ambiente enriquecido "a través de procedimientos psicoterápicos conductuales permite incrementar las capacidades cognitivas defectuosas llevando a una importante modificación de las destrezas motoras y de la sociabilidad en estos chicos portadores de la alteración genética.

Familiaridad no es heredabilidad

Por ejemplo, las trazas de religión o política entre padres e hijos son familiares pero no hereditarias. La confusión aparece cuando se califica, por ejemplo, que si un hijo bebe es porque su padre es bebedor (falso trazo genético).
Sin embargo, nadie dice que si padre e hijo son católicos eso está determinado en los genes. Por lo tanto, heredabilidad se toma erróneamente como insensibilidad a cambios ambientales y es habitual que se confunda el significado que se le da habitualmente con su fundamento técnico (se confunde "cajeros" con "dinero"). Lo peor es la falsa dicotomía entre natura y nurtura como entes separados o separables.
Natura y nurtura son formadores del desarrollo, inseparables e interactuantes.
El genotipo es fijo. El fenotipo se desarrolla y cambia continuamente.
El organismo es resultante de procesos de desarrollo que ocurren en una secuencia histórica de entornos. Cada instante del desarrollo que continúa hasta la muerte, posee una etapa siguiente que es consecuencia del estado biológico precedente, el cual incluye tanto los genes como los entornos físicos y sociales en los que se encuentra el individuo.
De esta manera, Dubrovsky concluye: "El primer principio de la genética del desarrollo es que cada organismo es el producto único de la interacción entre genes y entorno en cada etapa de la vida" (13).

Interacciones natura-nurtura en la ansiedad

Tanto las interacciones como las correlaciones gen-entorno son importantes en la conformación de los fenotipos del trastorno de ansiedad.
El fenotipo determinante de la susceptibilidad a padecer trastornos afectivos (depresión y ansiedad) se conforma en etapas tempranas de la vida y marcará la tendencia del organismo a lo largo de su vida para expresar ansiedad en respuesta a estímulos amenazantes.
Estos mecanismos propios del desarrollo son controlados por factores genéticos y ambientales y sus interacciones condicionan la etiología de la ansiedad, tanto en el estado de ansiedad (una medida del nivel agudo o inmediato de ansiedad) como en la ansiedad-rasgo (tendencia a largo plazo a mostrar una respuesta ansiosa aumentada).
Un polimorfismo del gen del transportador de serotonina (5HTT) se vincula con la ansiedad.
- El 32% de la población porta dos alelos cortos (s/s) de 14 repeticiones.
- El 49% porta un alelo corto y uno largo de

16 repeticiones (s/l).
- El 19% porta dos alelos largos (l/l).

Los s/s presentan altos puntajes de neuroticismo (hostilidad, ansiedad, depresión y conductas hostiles) y bajos puntajes para afabilidad (grado de amenidad o agrado) respecto a los s/l y l/l (14). Lo mismo ocurre en niños.

Dado que el genotipo s/s tiene una actividad disminuida del 5-HTT, con concentraciones altas de 5-HT en biofase y activación aumentada de la amígdala, esto se contradice con el mecanismo de acción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) aunque:
- los ratones con *knock out* 5-HTT muestran un incremento en conductas de ansiedad, y
- el bloqueo farmacológico del 5-HTT con ISRS en las dos primeras semanas de vida también incrementa las conductas de ansiedad.

Esto indica que la modulación de la función del SERT o 5-HTT durante el desarrollo puede tener efectos opuestos a la modulación durante la vida adulta.

¿Esto explicaría los efectos diferenciados que se atribuyen a los ISRS en los niños comparados con los adultos, quizás vinculados a diferencias genómicas?

El maltrato infantil grave propio de un ambiente familiar violento se asocia significativamente con:
- Conductas antisociales.
- Trastornos de conducta.
- Convicción para ofensas violentas.
- Tendencia a la violencia.

Y estas conductas se asocian como factor genético de riesgo a un polimorfismo en la región promotora del gen para la MAOA de baja actividad metabolizante.

El abuso infantil y los eventos estresores tempranos se asociaron con depresión (a los 26 años) en los portadores de alelos s/s o s/l y no del alelo l/l del gen del 5-HTT, sin correlación con el polimorfismo del gen para MAOA (15).

Conductas maternantes y ansiedad

La conducta maternante es determinante del fenotipo para el trastorno de ansiedad.

En monos, el alelo corto del gen 5-HTT se relaciona con altos niveles de 5-HT y 5-HIAA, con aumentadas conductas de ansiedad.

Los monos criados por sus propias madres, tienen niveles normales de 5-HIAA, independientemente del genotipo 5-HTT (16).

Los monos criados en grupos, desde los 30 días hasta los 7 meses tienen:
- niveles incrementados de 5-HIAA de LCR si poseen el genotipo s/l.
- concentraciones normales de 5-HIAA en LCR si el genotipo 5-HTT es la combinación l/l.

En roedores, las crías de madres con alta conducta maternante (*licking-grooming y arched back nursing*) tienen menores conductas relacionadas con la ansiedad.

Entrecruzando las crías de madres de baja conducta maternante y ofreciéndoselas a madres de alta conducta maternante, disminuye el riesgo de desarrollar ansiedad.

No ocurre lo mismo a la inversa, ya que las crías de ratas con alta conducta maternante criadas por madres de baja conducta maternante no presentan, siendo adultas, conductas de ansiedad (resiliencia).

Transplantando embriones de ratas con alta conducta maternante a madres sustitutas de baja conducta maternante, resultan en crías de baja conducta maternante y altos niveles de ansiedad.

Esto sugiere que similares ambientes o entornos intra y extrauterinos determinan los cambios plásticos, estructurales y funcionales, en los circuitos que procesan la ansiedad (17).

Si experimentalmente se confiere alta con-

ducta maternante (*licking-grooming*) a una rata, esto se transfiere de una a otra generación, generando crías de baja ansiedad independientemente del hecho de que su madre biológica fuera de alta o baja conducta maternante.

Esta herencia epigenética de las conductas relacionadas con la ansiedad subraya la influencia de los factores ambientales para remodelar los circuitos de procesamiento en etapas tempranas del desarrollo.

Plasticidad dependiente de experiencias en la cromatina

Los efectos del cuidado materno neonatal temprano medido en conductas de acariciado-lamido (*licking-grooming, LG*) son debidos, en parte, a cambios en la expresión de un solo gen, el del receptor a glucocorticoides (GR), de tipo epigenético y altamente perdurables a lo largo de la vida de los roedores (18).

Las crías de madres con alto LG muestran:

- Aumentos significativos del ARNm para GR y el receptor en hipocampo.
- Aumento de sensibilidad al *feed-back* negativo por glucocorticoides.
- Disminución de los niveles hipotalámicos del ARNm para el factor liberador de corticotrofina (CRF o CRH).
- El fenotipo biológico se revierte cuando se entrecruzan las crías de madres bajo LG a alto LG.
- Al revertirse los niveles del receptor GR se eliminan las influencias de las experiencias ambientales tempranas sobre las respuestas del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) al estrés.

¿A qué obedecen los efectos del cuidado materno sobre la expresión del GR?

- El manoseo y la conducta de LG en la primera semana de vida incrementan el recambio hipocampal de serotonina en las crías de las ratas.
- Vía receptores $5HT_7$ se incrementan los niveles de AMPc y PKA, así como los de CBP (proteína fijadora de CREB).
- Esto incrementa (medido al día 6 postnatal) la expresión del factor de transcripción designado *NGF-inducible factor* (NGFI-A), también conocido como: zif-268, krox-24, egr-1 y zenk (19).

La expresión aumentada del NGFI-A no se aprecia en los adultos hijos de madres con alto LG, lo que indicaría una modificación epigenética de la secuencia del exón 1_7 del gen del receptor a glucocorticoides que alteraría la fijación del NGFI-A, manteniéndose en la edad adulta como producto de la interacción incrementada en los primeros 7 días de vida del NGFI-A con el exón 1_7 en las crías de madres con alto LG.

Esta modificación epigenética en la secuencia del exón 1_7 altera, entonces, la fijación del factor de transcripción NGFI-A al GR y no su expresión, manteniendo el efecto del cuidado materno toda la vida del animal con menor respuesta ante las situaciones de estrés que puedan ocurrir durante la vida. Lo que indica que en toda situación en que se produce la liberación del factor de transcripción, por ejemplo, en procesos cognitivos de aprendizaje, memoria o en las situaciones en que el ambiente "enriquece" a la persona, al liberarse el factor NGFI-A, éste se fijará en mayor proporción al gen del GR, disminuyendo por *feed back* la liberación de factores intracelulares que median la respuesta ante las situaciones estresantes.

La epigénesis cromatínica

La adaptación al entorno es uno de los procesos regulatorios fundamentales de los seres vivos, tanto en los organismos más simples como en los más complejos. Si bien los organismos más simples se adaptan al entorno por medio de la generación

de mutaciones espontáneas (1), esto no se observa en los organismos más evolucionados: aun mutaciones generadas en los 20.000-30.000 genes existentes en el genoma humano, no podrían explicar la gran diversidad de tipos celulares y la capacidad de adaptación a entornos cambiantes (20). Esto implica la existencia de mecanismos adicionales, diferentes de las mutaciones, que permitirían (o no) el acceso a la "base de datos" del ADN. En consecuencia, ante ciertos estímulos el ADN quedaría expuesto para que determinadas proteínas se sinteticen, mientras que ante otros estímulos, el ADN quedaría inaccesible y las proteínas codificadas en esta región no serían transcriptas (2).

Por este motivo, se postuló que los cambios necesarios para adaptarse al entorno no se producirían sobre la secuencia de los genes, sino sobre la estructura de la cromatina. Esto significa que las modificaciones no se realizarían sobre la secuencia del "molde" de ADN, sino sobre la estructura que lo comprime, llamada cromatina. La cromatina es el empaquetamiento del ADN con proteínas básicas llamadas histonas. Las histonas son proteínas básicas que comprimen al ADN en el núcleo y proveen una plataforma para regular la transcripción de genes "clave".

Diferentes modificaciones químicas sobre las histonas tienen la capacidad de "aflojar" o "tensar" su interacción con el ADN (21, 22), permitiendo al conjunto de moléculas celulares que se encargan de llevar a cabo la transcripción, acceder a una determinada región del ADN para que se sintetice una proteína en particular. Las histonas pueden, entonces, ser pensadas como "módulos" o "ladrillos" que leen una especie de "código" que se basa en el agregado o la eliminación de grupos químicos: esto significa que no será lo mismo un "ladrillo a la vista" (ADN sin modificar) que un "ladrillo revocado" (ADN con una modificación química).

Si bien todas las células del organismo tienen la misma información codificada, no todas las proteínas que se expresan en un tipo celular se expresan también en otros. ¿Cómo sabe la célula del hígado que no tiene que comportarse como neurona, si ambas tienen la misma composición génica? Esto ocurre gracias a un proceso denominado "etiquetado epigenético", un mecanismo evolutivamente conservado que consiste en agregar "marcas" químicas (modificaciones, agregados de grupos químicos) perdurables sobre la cromatina y que está involucrado en la diferenciación de una célula pluripotente (es decir, una célula madre con potencialidad de dar origen a las diferentes células del organismo) en una célula en particular. Esto significa que el agregado de grupos químicos sobre la cromatina de estas células pluripotentes va a determinar que una célula se transforme en hepatocito y otra en neurona. Este "etiquetado epigenético" de la cromatina, además de ser usado por las células en procesos de desarrollo y diferenciación (20, 23, 24), también es usado por el Sistema Nervioso para mediar procesos de plasticidad, memoria y cognición en general (20).

La existencia del "silenciamiento génico", que está mediado por proteínas que "reclutan" (es decir, inducen la activación) otras proteínas capaces de generar modificaciones epigenéticas, significa que, a pesar de poseer la misma "base de datos", algunos genes van a estar activos y otros inactivos (o "silenciados") en un determinado tipo celular, mientras que otros genes estarán activos o inactivos en otros tipos celulares. Esto permitiría la existencia de

células genotípicamente idénticas que sean fenotípicamente diferentes (22, 23).
En el SNC también los cambios epigenéticos son dinámicos. Por ejemplo, procesos como la formación de la memoria a largo plazo requieren de la participación de señales epigenéticas en la cromatina, que es una región "estable" desde el punto de vista químico, en la cual se pueden codificar cambios persistentes.

Modificaciones de la estructura de la cromatina dependiente de la experiencia

La modificación epigenética de la cromatina involucra numerosos tipos de modificaciones químicas en las histonas, incluyendo la acetilación y la metilación, entre otras, las cuales modifican, a su vez, las interacciones entre el ADN y las histonas (los componentes de la cromatina), modulando la expresión génica. Estas modificaciones pueden producirse en múltiples sitios, rodeando un determinado gen, generando el llamado "código de histonas" (21). Este código define un estado epigenético que determina que un gen esté "activado" o "silenciado". Esto significa que, sumado al llamado "código genético" (23) existiría otro código, independiente de la secuencia del gen, que determinaría la apertura o cierre de la cromatina para exponer o no una determinada región del ADN y que, a diferencia del código genético, dependería del tipo y número de modificaciones químicas realizadas sobre el ADN y/o las histonas.
La acetilación de histonas tiene como consecuencia la apertura de la cromatina, facilitando la transcripción del ADN (24). Por el contrario, la metilación genera un silenciamiento de una determinada región del genoma. Por ejemplo, un determinado aminoácido puede ser acetilado en la región de la cromatina que debe estar activa, pero puede ser metilado en regiones del genoma que deben ser silenciadas.
El proceso se torna más complejo, ya que la modificación de histonas puede producirse en forma secundaria a la metilación del ADN (es decir, ocurriría primero la metilación y luego la acetilación). La metilación del ADN conduce a cambios en la estructura de la cromatina que disminuyen la transcripción, por interferir con las proteínas que "copian" el molde de ADN, impidiendo de esta manera que se unan físicamente a sus correspondientes elementos regulatorios y, finalmente, impidiendo que se sintetice la proteína correspondiente (21, 22, 23). A su vez, la metilación del ADN puede ocurrir simultáneamente a la desacetilación para lograr silenciar una determinada región.
Diferentes señales ambientales o cambios en el entorno son capaces de modificar el patrón de metilación del ADN, afectando de esta forma la producción de las correspondientes proteínas.
De esta manera, se ponen en marcha vías que desencadenan procesos bioquímicos celulares, los cuales conducen a modificaciones en la cromatina, la abren y aumentan de este modo la accesibilidad del ADN a los agentes desmetilantes y acetilantes, para volver a permitir la expresión de estos genes, o la cierran, impidiendo la transcripción.
Estos mecanismos cooperativos crean una estructura cromatínica local que la hace accesible para copiar la información del ADN que servirá como molde para sintetizar la proteína correspondiente (21).

Epigénesis cromatínica en las conductas maternantes

Los efectos del cuidado materno neonatal temprano medido en conductas de aseo y

cuidado de las crías (*licking-grooming, LG*) se deberían, en parte, a cambios en la expresión de un solo gen, el del receptor a glucocorticoides, el cual participa en el mecanismo de respuesta al estrés.

Parece ser que una alta conducta maternante estimula la *acetilación de histonas* en el gen del receptor a glucocorticoides, aumentando su transcripción y síntesis de la correspondiente proteína, generando crías que poseen una menor respuesta al estrés cuando son adultas (20, 18 19).

Por otro lado, los patrones de *metilación del ADN* en el gen del receptor a glucocorticoides están relacionados con la calidad de cuidado materno: crías de madres con alta conducta maternante tienen menos sitios de metilación del ADN (menor "silenciamiento génico") que las crías de madres con baja conducta maternante. Estos diferentes patrones de metilación producen crías que, cuando son adultas, tienen bajos niveles de ansiedad y estimulan la propia conducta maternante (transmisión transgeneracional).

El resultado final se revierte cuando crías de madres de baja conducta maternante se ofrecen a madres de alta conducta maternante: se eliminan las influencias de las experiencias ambientales tempranas (es decir, lo que heredaron las crías de madres de baja conducta maternante) sobre las respuestas del eje HPA al estrés (18, 19), predominando lo "ambiental" sobre lo "genético".

¿A qué obedecen los efectos del cuidado materno sobre la expresión de GR?

Una modificación epigenética en una determinada secuencia del gen que codifica para el receptor a glucocorticoides aumentaría su transcripción, siempre y cuando el animal haya sido "bien cuidado" por su madre en su infancia. Lo interesante es que el efecto del cuidado materno se mantiene por toda la vida del animal (18, 19, 25).

La metilación del ADN se establece en el período temprano del desarrollo embrionario y puede perderse por desmetilación pasiva cuando el entorno lo favorece. Las células piramidales CA3 en el hipocampo, por ejemplo, poseen receptores a glucocorticoides que quedarían programados para frenar las respuestas al estrés durante toda la vida de dichas neuronas en las ratas crías de madres con alto LG.

Meaney y su grupo (18, 19, 26) encuentran que la metilación del gen que codifica para el receptor a glucocorticoides en el hipocampo es más alta en las crías de ratas madres con bajo LG que en las de alto LG. Si se entrecruzan las crías con las madres (es decir se ponen las crías hijas de madres con bajo LG bajo la crianza de madres con alto LG, y viceversa), se revierten las diferencias en la metilación, predominando el efecto de cuidado materno sobre la expresión del gen.

¿Cómo actúa el cuidado materno sobre la metilación del gen de GR?

El efecto ocurre entre los días postnatales 1 y 6. Al día 20 de desarrollo embrionario de la rata (un día antes del nacimiento), el gen del receptor a glucocorticoides está completamente *no metilado*. Es un período hipo-respondente al estrés, con gran expresión del receptor y muy altas tasas de neurogénesis en el Sistema Nervioso Central (18).

Al día P1, el gen aparece *metilado* en todas las posiciones, pero al día P6 sólo aparecen *desmetiladas* algunas posiciones de las crías de madres con alto LG. Este efecto perdura a lo largo de *toda la vida*. La desmetilación parece ocurrir vía activación

de receptores serotonérgicos 5-HT_7 (18, 19).

¿Existe una plasticidad cromatínica dependiente de la experiencia?

El *status* epigenético del gen del receptor a glucocorticoides de las crías de madres con alto LG explica razonablemente bien los efectos maternos sobre la expresión de dicho gen en el hipocampo y de las respuestas al estrés de las crías, pero se trata de un solo promotor, en un solo gen, de una única región cerebral y, por ende, es solo una *prueba de principio*, por ahora sólo demostrada en roedores (18). Weaver demuestra en un reciente trabajo midiendo por microarreglos el nivel de transcripción en miles de genes que más de 900 de ellos resultan afectados en su transcripción en las crías como consecuencia de la conducta temprana de LG de sus madres.

¿Pueden los cambios epigenéticos ocurrir en la vida adulta?

Las células poseen las maquinarias de metilación-desmetilación pero no se sabe aún si los cambios epigenéticos estables pueden ser modificados por alteraciones en la estructura cromatínica, como es la acetilación de la histona u otros procesos no acetilantes.

Los cambios epigenéticos generados por la conducta maternante resultan en cambios adaptativos que se transmiten generacionalmente, lo que contribuiría en humanos a una transmisión familiar, de rasgos "de riesgo" o de resiliencia (capacidad de adaptarse al cambio).

Estos cambios epigenéticos pueden ser procesos intermedios que impriman dinámicamente las experiencias del entorno (variable) sobre el genoma (fijo), resultando en alteraciones estables del fenotipo que conforman lo que Meaney designa como *plasticidad de la cromatina dependiente del entorno* (18, 19).

El epigenoma resultante de una buena o deficiente conducta maternante en el período neonatal, aparenta ser mucho más estable que las alteraciones epigenéticas que pudieran originarse por las circunstancias variables del entorno en etapas ulteriores de la vida adulta (25).

Conclusiones

Las experiencias tempranamente vividas quedan "impresas" en la estructura de la cromatina, generando efectos plásticos que perduran durante toda la vida. Pero también, las experiencias que se viven en etapas ulteriores son capaces de generar cambios en la expresión génica que guardan relación con los fenómenos de plasticidad, en particular la fijación de la memoria, el aprendizaje, la memoria emocional que fija las experiencias traumáticas o de signo positivo que ocurren durante la vida. Por ello, epigénesis y plasticidad son conformantes del fenotipo que, en su conjunto (fenoma), resulta de la interacción del bagaje genético (genoma) modelado o expresado por las experiencias generadas a partir de la interacción con el entorno ambiental cambiante que, en su conjunto, conforman el ambioma. La resultante de estos complejos procesos es la conducta adaptativa que permite no solo la adecuación del cerebro, la mente y el organismo al entorno variable, sino también la adaptación a las alteraciones creadas deliberadamente por el hombre en el entorno, lo que se designa como "exaptación".

Referencias bibliográficas

1. Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. Biol Psychiatry 1999; 46(9):1181-91.

2. Zieher LM. De la neurona a la mente. En: Zieher y cols., editores. Psiconeurofarmacología Clínica y sus bases neurocientíficas; 2003.

3. Zieher LM. De la neurona a la mente: una aproximación racional para el uso de los psicofármacos. Psicofarmacología 1999; 1:1-7.

4. Ansermet F, Magistretti P. A cada cual su cerebro. En: Katz editor. Plasticidad neuronal e inconsciente; 2006.

5. Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff K, A Gray N, et al. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. Biol Psychiatry 2003; 53(8):707-42.

6. Coffey DS. Self-organization, complexity and chaos: the new biology for medicine. Nat Med 1998; 4(8):882-5.

7. Dubrovsky B. Three topics in Bunge treatise in basic philosophy. The mindbody, teleology and health and disease. En: Weingartner P, Dorn G. editors. Studies on Mario Bunge Treatise. Atlanta GA: Riedel Publishing Company; 1990. p. 193-204.

8. Bunge M. The mind-body problem. Oxford: Pergamon Press;1980.

9. Damasio Antonio R. El error de Descartes. La razón de las emociones. Barcelona y Santiago de Chile: Edit. Andrés Bello; 1996.

10. Damasio A. The feeling of what happens. Body and emotion in the making of consciousness. USA: Harcourt Inc; 2000.

11. Baron-Cohen S. Mind blindness: an essay on autism and theory of mind. Cambridge: MA, MIT Press; 1995.

12. Frith U. Mind blindness and the brain in autism. Neuron 2001; 32(6):969-79.

13. Dubrovsky B. The specificity of stress responses to different nocious stimuli: neurosteroids and depression. Brain Res Bull 2000; 51(6):443-55.

14. Lesch KP. Molecular foundation of anxiety disorders. J Neural Transm 2001; 108:717-46.

15. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HT gene. Science 2003; 301:386-9.

16. Champoux M, Bennett A, Shannon C, Higley JD, Lesch KP, Suomi SJ. Serotonin transporter gene polymorphism, differential early rearing, and behavior in rhesus monkey neonates. Mol Psychiatry 2002; 7:1058-63.

17. Caldji C, Tannenbaum B, Sharma S, Francis D, Plotsky PM, Meaney MJ. Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95:5335-40.

18. Meaney MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? Trends Neurosci 2005; 28(9):456-63.

19. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming through maternal behavior. Nat Neurosci 2004; 7(8):847-54.

20. Colvis CM, Pollock JD, Goodman RH, Impey S, Dunn J, Mandel G, et al. Epigenetic Mechanisms and gene networks in the nervous system. J Neurosci 2005; 25(45):10379-89.

21. Sharma RP, Grayson DR, Guidotti A,Costa E. Chromatin, DNA methylation and neuron gene

regulation – the purpose of the package. J Psychiatry Neurosci 2005; 30(4):257-63.

22. Bird A. Methylation talk between histones and DNA. Science 2001; 294:2113-5.

23. Lunyak W, Prefontaine GG, Rosenfeld MG. REST and peace for the neuronal-specific transcriptional program. Ann N Y Acad Sci 2004;1014:110-20.

24. Levenson JM, Sweatt JD. Epigenetic mechanisms in memory formation. Nat Rev Neurosci 2005; 6:108-8.

25. Weaver IC, Champagne FA, Brown S, Dymov S, Sharma S, Meaney MJ, et al. Reversal of maternal programming of stress responses adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. J Neurosci;2005; 25(47):11045-54.

26. Champagne FA, Weaver IC, Diorio J, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor alpha 1b promoter and estrogen receptor alpha expression in the medial preoptic area of female offspring. Endocrinology 2006; 147(6):2909-15.

3

La importancia de la dopamina en la cognición

María Cristina Brió

Resumen

La dopamina es un neurotransmisor clave en la modulación de diferentes aspectos de la cognición. Análisis filogenéticos y ontogenéticos aportan evidencias sobre el papel que desempeña en el desarrollo de las capacidades cognitivas.

Desde una perspectiva filogenética, en especies primitivas se observa un sistema dopaminérgico elemental que es capaz de procesar información y de reaccionar a cambios ambientales favoreciendo la adaptación a estímulos externos o internos.

La extensión de la inervación dopaminérgica se fue modificando con la evolución y difiere entre especies de mamíferos. En roedores se circunscribe a la corteza prefrontal, la corteza entorrinal y la corteza piriforme. A su vez, en monos y humanos las terminales dopaminérgicas inervan todas las áreas corticales, incluyendo áreas motoras y premotoras, con un gradiente rostrocaudal, lo que se asocia con mayores niveles de integración sensoriomotora y mayor capacidad de anticipación y preparación para el acto motor.

Desde un punto de vista ontogenético, diferentes estudios mostraron el papel de la DA en la neurogénesis, la división, la migración y la diferenciación de neuronas corticales. Además, la acción trófica que desarrolla influye en la especificación cortical posterior, particularmente en áreas prefrontales.

Las propiedades integrativas del sistema dopaminérgico están vinculadas probablemente con funciones corticales como la memoria de trabajo, la función ejecutiva, la estimación del tiempo y la atención. Este trabajo analizará la contribución de la DA en las funciones corticales mencionadas, en la adaptación conductual y en el procesamiento de la información, así como el papel que desempeña en los estados patológicos que conducen a un deterioro de las funciones cognitivas.

Introducción

La dopamina (DA) fue identificada como un neurotransmisor alrededor de 50 años atrás y, desde ese momento, fue objeto de intensas investigaciones debido a las evidencias que la vinculan con patologías neurológicas y psiquiátricas.

La caracterización anatómica de las vías centrales dopaminérgicas mesoestriatales, mesolímbicas y mesocorticales, así como la identificación de sus receptores y sus vías de señalización celular ha contribuido a revelar el papel que representa este neurotransmisor como modulador del SNC.

El sistema dopaminérgico comprende tres clases de neuronas basadas en la lon-

gitud de sus proyecciones:

a) grupo con proyecciones *ultracortas* ubicadas en la retina y en las células periglomerulares del bulbo olfatorio.

b) grupo con proyecciones *cortas* que, a su vez, comprende tres subsistemas:

1) neuronas dopaminérgicas del núcleo arcuato del hipotálamo,

2) neuronas dopaminérgicas del hipotálamo posterior, zona *incerta* y del núcleo paraventricular del hipotálamo. Estas representan el sistema intradiencefálico dopaminérgico,

3) neuronas dopaminérgicas del *tractus solitarius* y de la sustancia gris periacueductal.

c) grupo con proyecciones *largas* provenientes de la zona retrorubral, de la sustancia nigra y del área tegmental ventral. Estas proyectan a tres áreas cerebrales diferentes:

1) neoestriado o proyección nigroestriatal,

2) corteza límbica o proyección mesocortical,

3) estructuras límbicas adicionales: tubérculo olfatorio, área septal, núcleo *accumbens* y complejo amigdalino o proyección mesolímbica (1, 2).

La relación de la DA con la enfermedad de Parkinson permitió vincular el neurotransmisor con la regulación del sistema motor en el estriado. Por otro lado, la DA fue implicada, a través de su acción sobre la vía mesolímbica, en los efectos de refuerzo de muchas drogas de abuso, lo que implicaría una función diferente en un circuito paralelo.

La eficacia de los antagonistas dopaminérgicos en el tratamiento de síntomas psicóticos, como los delirios y las alucinaciones, confirma que la acción dopaminérgica puede ejercerse sobre elementos subjetivos en un proceso cognitivo aberrante.

Las evidencias de la acción de la DA sobre el lóbulo frontal y sus funciones, como la memoria de trabajo, la ubican en una estrecha relación con la cognición y con variadas patologías donde ésta se ve involucrada (déficit de atención con hiperactividad, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, etcétera) (1).

A pesar de que los principales correlatos funcionales, como la función motriz, el refuerzo y la cognición tratan de explicarse a través de la acción de la DA sobre circuitos paralelos como el mesoestriatal, el mesolímbico y el mesocortical, respectivamente, es importante tener en cuenta que estas funciones están interrelacionadas.

Evidencia experimental de la influencia de la dopamina en los procesos cognitivos

Diversos experimentos fueron realizados con el objetivo de confirmar la hipótesis que vincula la neurotransmisión dopaminérgica con los procesos cognitivos.

Algunos consistieron en lesionar las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas, involucrando las neuronas de los circuitos nigroestriatales y mesocorticolímbicos.

Otros lesionaron las terminaciones nerviosas dopaminérgicas en el estriado, el núcleo *accumbens* y la CPF. En estos protocolos se utilizaron las drogas neurotóxicas 6-hidroxidopamina (6-OHDA) y la 1-Metil-4-fenil-1, 2, 3,6-Tetrahidropiridina (MPTP).

Otro recurso utilizado fue el uso de tratamientos farmacológicos para activar o bloquear la transmisión dopaminérgica.

Estos métodos permitieron analizar los efectos modulatorios de la neurotransmisión dopaminérgica en animales lesionados o intactos frente a conductas espontáneas o condicionadas.

En modelos animales, el enlentecimiento

de los movimientos es una de las consecuencias conductuales provocada por lesiones en el sistema DA nigroestriatal (neuronas mesencefálicas de la sustancia nigra dañadas bilateralmente). Estos síntomas bradiquinéticos se observan también en la enfermedad de Parkinson.

Experimentalmente, estas características son notorias cuando se dañan las terminales dopaminérgicas luego de la infusión de 6-OHDA en la región dorsolateral del estriado o con la utilización de antagonistas DA.

Por el contrario, agonistas DA producen una disminución del tiempo de reacción. Esta medida (tiempo de reacción) brinda información sobre la programación motriz y el aprestamiento (estar listo, preparado) en una prueba motriz voluntaria.

Lesiones más extensas que involucran a todo el estriado, no solo incrementan el tiempo de reacción en una prueba motora, sino que también inducen un incremento de respuestas anticipatorias, como las que muestran los animales al liberar prematuramente el sostén de la palanca antes de que aparezca el estímulo visual.

Se sugiere que el involucramiento de estas neuronas en la predicción de los eventos y en la evaluación del tiempo refuerza la idea de la colaboración de la DA en el planeamiento motor en el estriado.

Por otro lado, las consecuencias conductuales de lesionar el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico fueron estudiadas en modelos animales a partir de lesiones en el área tegmental ventral (ATV). Estas neuronas relacionadas con los procesos motivacionales podrían actuar como sensores de cambios internos o del entorno para adaptar la conducta.

Los animales dañados muestran signos de hiperactividad locomotriz, incapacidad para enfocar un estímulo específico, dificultades para cambiar de una conducta a otra y en la actividad exploratoria del ambiente.

Las áreas del SNC inervadas por las terminales DA lesionadas muestran déficits específicos. Por ejemplo, lesiones en las terminales DA en el área septal muestran deterioros en diferentes pruebas de memoria, lo que conduce a vincular a la DA con la regulación de la actividad septohipocampal. En el núcleo *accumbens* se observa hipoactividad y en la corteza prefrontal (CPF) aparecen síntomas de falta de inhibición motora, de orientación espacial, de organización temporal de las secuencias de la conducta y de deterioro en la interacción social.

A su vez, el núcleo subtalámico (NST), ubicado en el cerebro medio, entre la zona *incerta* y el pedúnculo cerebral, fue propuesto como una estructura que controla las funciones de los ganglios basales y que influye tanto en la liberación de DA como en la actividad neuronal. Esta estructura recibe *inputs* dopaminérgicos de la sustancia nigra y se convierte en hiperactiva por la destrucción de las aferencias dopaminérgicas provenientes de la sustancia nigra pars compacta (SNc) en los parkinsonismos, lo que representa un blanco adecuado para el tratamiento quirúrgico del Parkinson. Diversas investigaciones sugieren que los déficits atencionales y motores que surgen de la alteración del NST están relacionados con su depleción dopaminérgica.

El NST recibe aferencias GABAérgicas del globo pálido externo (GPe) y DA de la SNc, además de encefalina como cotransmisor, y proyecta fibras excitatorias glutamatérgicas al globo pálido (GP), por lo que el efecto neto de la estimulación de esta vía indirecta es la reducción de la actividad del

tálamo sobre la corteza promotora. La estimulación eléctrica de alta frecuencia (DBS) del NST deprime la actividad del NST con mejoría de la sintomatología parkinsoniana (1). Entonces, los cambios en la actividad del NST como consecuencia de la reducción drástica dopaminérgica en el parkinsonismo pueden contribuir con los déficits cognitivos alterando la preparación para la acción y la estimación del tiempo, como también mediante la inducción de conductas perseverativas y dificultades para cambiar de una conducta a otra.

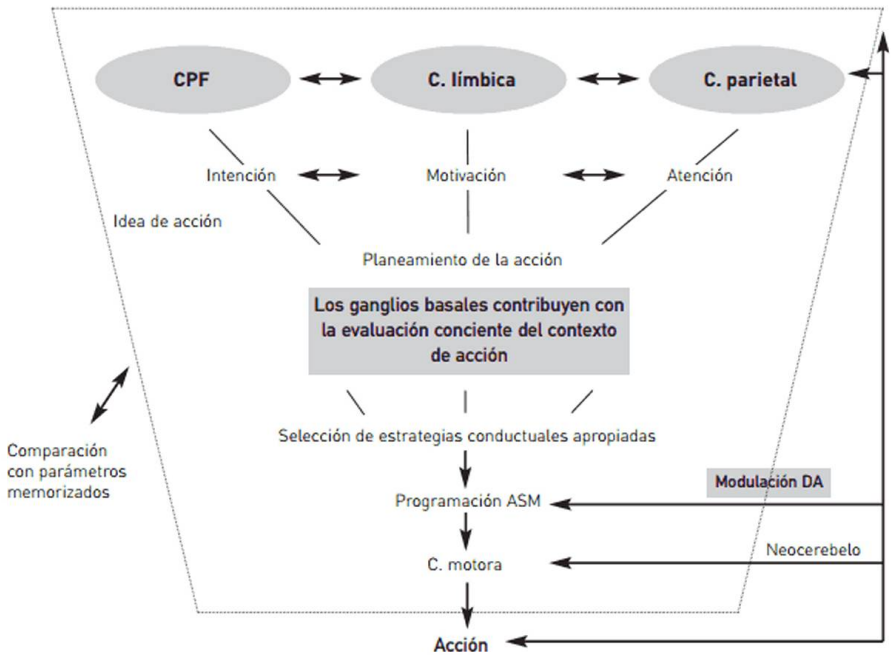
La DA también influye en las funciones atencionales. Las descargas de neuronas DA a nivel mesencefálico en modelos animales se correlaciona con los procesos atencionales. La transmisión dopaminérgica óptima contribuye a enfocar la atención.

Estudios recientes en monos mostraron que una subpoblación neuronal en el estriado exhibe cambios en la actividad relacionados con la atención espacial, sugiriendo que esta estructura integra una red involucrada en la atención selectiva vinculada con el lóbulo frontal.

El papel de la DA en la detección de la novedad como en los cambios en la atención espacial frente a estímulos visuales fue detectada en diversos estudios.

Se sugirió que las respuestas de las neuronas DA dependen de los estímulos impre-

FIGURA 1



De la atención a la acción: modulación DA cortical y de los ganglios de la base. La DA contribuye con la integración de la información cortical que subyace a los aspectos cognitivos motores y motivacionales de la conducta, lo que resulta en una estrategia adecuada.
CPF: corteza prefrontal, ASM: área suplementaria motora.

Modificado de *Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. Progress in Neurobiology.* 67:53-83. 2002.

decibles. En ese sentido, se pudo observar que estas respuestas ocurren en las fases tempranas de los aprendizajes, en pruebas motoras condicionadas hasta que estos estímulos se transforman en predecibles. La respuesta de las neuronas dopaminérgicas puede representar una señal de alerta para eventos no esperados, los que requieren de la interrupción de conductas ya iniciadas. La falta de esta función dopaminérgica puede resultar en la pérdida de la capacidad adaptativa de la conducta, como también en la falta de reactividad y de flexibilidad cognitiva presente en muchas patologías neuropsiquiátricas (3).

Consecuencias sobre la conducta de las lesiones en las neuronas dopaminérgicas y en sus terminales

(Tablas 1 y 2).

La dopamina en el aprendizaje y en la memoria

El estudio del papel de la dopamina en la cognición humana fue precedido por una intensa investigación en modelos animales y en patologías neuropsiquiátricas en humanos. Las evidencias en humanos han derivado de dos fuentes principales: pacientes con trastornos que implican al sistema DA y experimentos con drogas que afectan al sistema DA en sujetos normales.

Brozozki y colaboradores demostraron en monos Rhesus el papel crucial que desarrollan las catecolaminas en la modulación de la memoria de trabajo espacial (4). Los animales a los que se les había provocado una reducción drástica de catecolaminas por infusión en la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) de la neurotoxina 6OHDA presentaban deterioradas las funciones ejecutivas dependientes de la corteza prefrontal

TABLA 1

El sistema nigroestriatal: contribuye con la iniciación y la ejecución de los movimientos voluntarios.

Nivel de la lesión	Conducta motora	Atención	Memoria	Integración sensorio-motora	Función ejecutiva
Mesencefálica Sistema nigroestriatal	Enlentecimiento de los movimientos Bradikinesia. Aumento del tiempo de reacción. Aumento respuestas anticipatorios. Apraxia ideomotora.	Déficit atencional.	Alteración de la memoria de trabajo (MT). Alteración de memoria de procedimiento.	Déficits en la orientación y en la discriminación visoespacial.	Déficits. Falta de flexibilidad cognitiva. Trastorno en el planeamiento. Falta de adaptación a los cambios rápidos en estrategias mentales o motoras, perseveración.

TABLA 2

El sistema mesocorticolímbico está vinculado con la motivación y con la detección de cambios internos o del entorno que permiten una mejor adaptación.

Nivel de la lesión	Conducta motora	Atención	Memoria	Integración sensorio-motora	Función ejecutiva
Sistema DA mesocorticolímbico.	ATV: hiperactividad motriz. N Acc: hipoactividad motriz. Corteza: hiperactividad motriz. NST: conductas perseverativas.	Déficit atencional. Incapacidad de focalizar la atención.	Alteración de la memoria (área septal).		Incapacidad de cambiar conductas rápidamente, desorganización temporal, de la interacción social y de la orientación espacial.

(CPF).

Estudios realizados en monos y roedores permitieron establecer la importancia del receptor D1 en la regulación de la CPF y de la memoria de trabajo espacial (MT) en particular. El agonista D1/D2, pergolide, produce mejoría en la MT en humanos, a diferencia del agonista D2, bromocriptina, sugiriendo que los hallazgos hechos en animales de experimentación pueden hacerse extensivos a humanos.

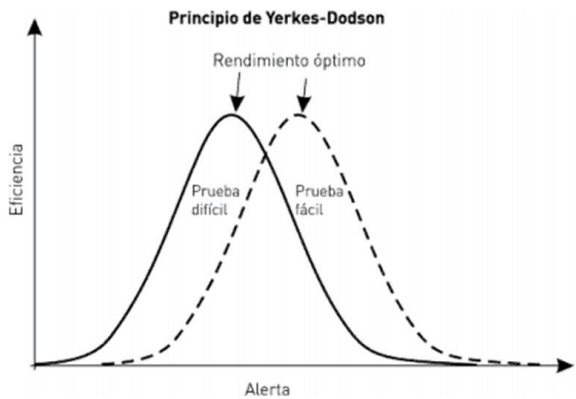
Es importante remarcar que la respuesta a agonistas DA sobre el receptor D1 produce una curva de dosis respuesta con forma de U invertida, por lo que tanto el exceso como la escasez del agonista deterioran la memoria de trabajo (4).

La hipótesis que le atribuye a la DA de la CPF solo un papel facilitador en la MT fue desafiada por experimentos que mostraron una disminución en la *performance* de la MT cuando aparecía un aumento en la función dopaminérgica. Se demostró que un elevado recambio (*turnover*) dopaminérgico secundario a la exposición a estresores ambientales o farmacológicos deterioran la MT en ratas, efecto que puede ser revertido por el tratamiento con antagonistas dopaminérgicos. Por otro lado, la infusión en la CPF del agonista D1SKF-81597 también puede deteriorar el rendimiento en pruebas que evalúan la MT a través de la inducción de respuestas perseverativas. Entonces, en poblaciones normales, las variaciones en el recambio de la DA producidas por el estrés podrían modular la MT, hallazgo que se vincula con la función de U invertida modelizada por la curva de Yerkes-Dodson.

Este modelo puede predecir el rendimiento mnemónico en relación a la estimulación del receptor D1 en la CPF. Experimentos con fármacos en ratas muestran que la respuesta depende del estado basal en el que se encuentra el animal, por lo que agonistas y antagonistas pueden producir tanto facilitación como deterioro de la función evaluada.

Otra importante deducción del principio de Yerkes-Dodson en la CPF es que los efectos pueden ser dependientes de la dificultad de la prueba.

FIGURA 2



El principio de Yerkes.Dodson está basado en el concepto de U invertida que describe la relación entre el alerta y la eficiencia. Una relación similar existe entre la actividad dopaminérgica, por ejemplo en el sistema mesocortical, y el rendimiento eficiente. El nivel óptimo de rendimiento se vincula con la naturaleza de la prueba. Pruebas fáciles son mejor realizadas con niveles más altos de alerta que pruebas más difíciles.

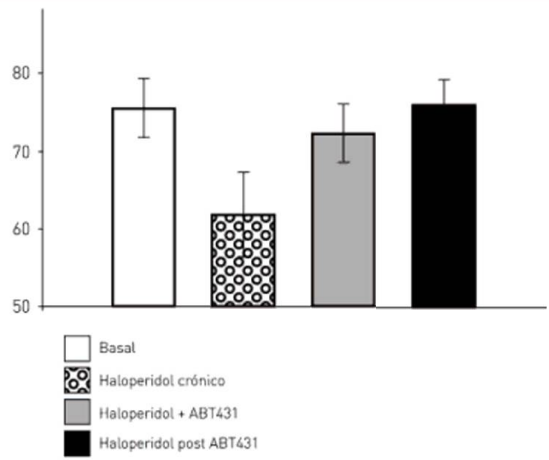
Estudios electrofisiológicos sobre la CPF mostraron que niveles altos de estimulación D1 pueden deteriorar la función neuronal. Niveles óptimos de estimulación del receptor D1 focalizan la transmisión de la señal, convergiendo en el soma celular solo las señales amplias o coincidentes temporalmente. Por el contrario, altas concentraciones de agonistas dopaminérgicos o de dopamina, al abolir las corrientes de calcio, impiden la transferencia de información de la dendrita al soma resultando en un deterioro de la memoria de trabajo y en la aparición de conductas perseverativas (4).

Estudios en modelos animales con lesiones en la CPF producidas por 6-OHDA o por MPTP establecieron el papel de la DA en la memoria de trabajo.

Estudios en humanos con enfermedad de Parkinson (EP) demostraron la importancia de la DA en la CPF para un rendimiento adecuado en pruebas de memoria de trabajo espacial. El tratamiento con L-Dopa restituye la función prefrontal lo que se relaciona con una reducción de los errores en las pruebas. Esto indicaría que es necesario un mínimo nivel de transmisión dopaminérgica en la CPF para que esta región funcione normalmente, y que elevaciones del nivel de DA incrementarían la función cognitiva.

Otro aspecto de suma importancia fue el descripto por Criswell y colaboradores, quienes demostraron que el tratamiento repetido e intermitente con agonistas DA en ratas recién nacidas lesionadas por 6-OHDA aumentaba la habilidad de otros agonistas DA para atenuar los déficits cognitivos. Este fenómeno de sensibilización tiene similitudes con la sensibilización conductual clásica inducida por drogas estimulantes (agonistas DA indirectos como las anfetaminas o la cocaína) y allana el camino para investigaciones vinculadas con la restauración de la función en estados dopaminérgicos deficientes. Para corrobo-

FIGURA 3



Bajo rendimiento en pruebas para evaluar MT y su relación con la *down regulation* D1 en monos Rhesus, posteriores al tratamiento crónico con el antagonista D2 haloperidol, rápida mejoría producida por el tratamiento agudo con el agonista dopaminérgico D1 ABT431 y beneficio del tratamiento agudo obtenido a largo plazo

Modificado de *Robbins, T. Handbook of chemical neuroanatomy. Cap VII. Pag. 411 (2005).*

rar esta hipótesis, Castner y Williams trataron a animales que habían recibido en forma crónica haloperidol, con el agonista ABT 431 en forma intermitente, lo que produjo una *down regulation* D1. El resultado fue que no solo disminuyó el déficit en la MT espacial, sino que la restauración cognitiva persistió más de un año luego del cese del agonista y a pesar de la reutilización del haloperidol. Estos hallazgos confirman que la señalización DA que implica al receptor D1 está vinculada con mecanismos neuroadaptativos relevantes para el funcionamiento de la CPF y de la MT y pueden representar una herramienta para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en pacientes esquizofrénicos cognitivamente deteriorados.

El papel de la familia D2/D4 en la modulación de la memoria de trabajo no ha sido dilucidado aún. Agentes antagonistas de los receptores D2 o D4, como el haloperidol o la clozapina, son efectivos para prevenir los déficits cognitivos inducidos por el estrés en monos, pero estas drogas poseen, a su vez, otras acciones como el bloqueo D1 y alfa 1.

A su vez, Arnsten y colaboradores mostraron que el antagonismo selectivo del receptor D4 puede revertir los trastornos cognitivos inducidos por estrés en monos.

En estudios recientes con tomografía por emisión de positrones (PET), Takahashi y colaboradores hallaron que los receptores D2 en el hipocampo se relacionaban no solo con la memoria sino también con la función del lóbulo frontal, sugiriendo la modulación DA sobre las interacciones del hipocampo y la CPF durante el proceso cognitivo; aunque estudios previos con modelos animales habían mostrado que la MT y la función ejecutiva dependen de la estimulación D1. Floresco y colaboradores demostraron que la actividad D2 en la CPF es necesaria para el cambio de estrategias y para el procesamiento de situaciones novedosas.

Estudios realizados con PET pusieron en evidencia la asociación entre receptores D2 hipocampales y la memoria visoespacial. Umegki y colaboradores informaron que la infusión de un agonista D2 en el hipocampo estimulaba la liberación de acetilcolina y revertía el deterioro de la memoria inducido por la escopolamina. Por otro lado, los antagonistas D2 inhiben la potenciación a largo plazo en el hipocampo impidiendo la consolidación de la memoria (5).

La evaluación de la relación entre la DA y la atención es compleja, debido a la naturaleza diferente de los procesos atencionales que incluyen la atención selectiva, dividida, sostenida y la vigilancia. Se utilizaron varios paradigmas para evaluar la atención luego de las manipulaciones sobre la función dopaminérgica:

- Inhibición latente (*latent inhibition*), capacidad de inhibir las asociaciones ante estímulos repetidos irrelevantes que la experiencia demostró no ser útiles para cubrir las necesidades del organismo.
- Inhibición prepulso (*prepulse inhibition*), consiste en emitir un estímulo sensorial débil previo a uno intenso, que generaría un alto nivel de alarma.
- Prueba continua de *performance* (*continuous performance test*), prueba que evalúa la atención sostenida, selectiva y la impulsividad.

Los esquizofrénicos que no habían sido medicados mostraron una inhibición latente normal. A su vez, los antagonistas dopaminérgicos pueden deteriorar la inhibición latente, posiblemente a través de factores atencionales.

La respuesta en el paradigma de la inhibición prepulso está relacionada con mecanismos que dependen del núcleo *accumbens*. La respuesta está disminuida en los individuos normales pero no en los esquizofrénicos, lo que implicaría un déficit en el filtrado de la información ingresante. Wan y Swerdlow proveyeron la evidencia de que esta forma de entrada motora-sensorial es mediada por las interacciones DA/glutamatérgicas en el núcleo *accumbens* (5).

Interacciones NMDA/D1 en la CPF

En los primates la CPF desempeña un papel fundamental en el planeamiento y la organización de la conducta dirigida hacia un objetivo determinado. Esta función, denominada ejecutiva, permite procesar la información entrante, así como interpretar los eventos ocurridos o anticipar los que pueden ocurrir en el futuro, de lo que dependerán las respuestas alternativas para cada ocasión.

El mantenimiento de la actividad persistente en la CPF, de la que dependen la atención selectiva, la memoria de trabajo y los mecanismos de neuroadaptación y aprendizaje, a su vez, estarían relacionados con la transmisión dopaminérgica y glutamatérgica a través de la interacción del receptor dopaminérgico D1 y el receptor glutamatérgico NMDA con circuitos locales y redes distribuidas en el SNC (8).

La observación de que antagonistas no competitivos NMDA, la fenciclidina (PCP) y la ketamina, producen consecuencias indeseables en la cognición permitió desarrollar una línea de investigación vinculada con el significado de las deficiencias en la transmisión glutamatérgica sobre la función de la CPF y la MT. El antagonista NMDA selectivo, no competitivo, MK-801, administrado en forma aguda, induce mayores deterioros selectivos en el rendimiento de monos tratados que los que produce el PCP. Se observaron trastornos en el aprendizaje, en la percepción del tiempo, en la memoria de corto plazo y en la discriminación de los colores y de la posición. Múltiples líneas de evidencia muestran que el sistema dopaminérgico regula la transmisión glutamatérgica con efectos en la función cortical y la cognición.

Aspectos específicos de la interacción D1/NMDA surgen del trabajo de Cepeda y colaboradores, que mostraron que la estimulación D1 facilitó las corrientes de calcio (Ca) en el receptor NMDA, mientras que la estimulación D2 tuvo el efecto contrario. Esto proveyó la evidencia de que la modulación del Ca intracelular puede depender de la estimulación D1 y produce sus efectos sobre la transmisión glutamatérgica mediada por NMDA.

El acoplamiento de los receptores NMDA y D1 a nivel molecular es un aspecto importante para el sinergismo. La activación de receptor NMDA incrementa el reclutamiento de receptores D1 en las espinas dendríticas de las neuronas y la translocación puede ser revertida por antagonistas NMDA o por la eliminación del calcio.

Por lo tanto, elevaciones agudas de la transmisión glutamatérgica producen aumento de la función de receptores D1 en las espinas dendríticas mientras que la hipoglutamatergia, como la hipoestimulación NMDA, pueden resultar en la pérdida de esta función.

La sinergia D1/NMDA es central para los mecanismos de plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria. Con respecto a la primera, las corrientes de Ca en el receptor NMDA facilitadas por la estimulación D1, combinada con el atrapamiento de recepto-

res D1 mediada por NMDA y la translocación dependiente de despolarización en la sinapsis y el reclutamiento de receptores AMPA en la membrana por la interacción D1/NMDA, representan los mecanismos por los cuales se produciría la plasticidad sináptica.

Otro fenómeno que muestra una forma de plasticidad neuronal está representado por la sensibilización, definida como el aumento de la respuesta conductual, fisiológica o química luego de estímulos farmacológicos, ambientales o estresores repetidos.

La sensibilización conductual resulta de períodos de transmisión dopaminérgica y glutamatérgica elevadadas en el área tegmental ventral (ATV) y el núcleo *accumbens* (N Acc) que involucra a los aferentes de la CPF al ATV, la activación D1 y NMDA y la sensibilización de los receptores AMPA en la región.

La sensibilización provocada por la administración de dosis bajas e intermitentes de anfetaminas en roedores se caracteriza por una respuesta conductual aumentada con hiperlocomoción y conductas estereotipadas, así como por un aumento de la liberación de DA en el núcleo *accumbens*, el estriado y la CPF. Si se contrasta con los hallazgos en roedores, en primates no humanos, la utilización del mismo esquema de administración de anfetaminas produce una reducción de la utilización de la DA en la CPFDL asociada con cambios morfológicos, como disminución de las espinas dendríticas en la región.

Por lo que la inducción y el mantenimiento de la sensibilización a los estimulantes se sostienen en la estimulación de los receptores DA D1 y NMDA, que contribuyen con la plasticidad neural implicada en el aprendizaje y en los trastornos mentales.

La capacidad de las interacciones D1/NMDA para reclutar receptores AMPA y para potenciar estados de despolarización es esencial no solo para los mecanismos neuroadaptativos, de aprendizaje y memoria, sino que también puede conducir a la disrupción de

FIGURA 4

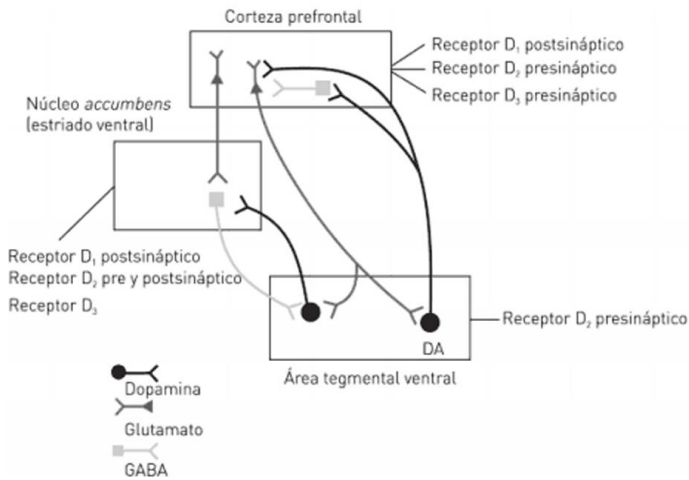


Diagrama que muestra las conexiones entre la corteza prefrontal (CPF), el núcleo *accumbens* (NA) y el área tegmental ventral (ATV).

Modificado de *Marsden C. British J Pharm. (2006) 147:S136 (9).*

la función de la CPF.

Déficit cognitivos en la enfermedad de Parkinson

Numerosos estudios establecieron la ocurrencia de déficit cognitivos en la enfermedad de Parkinson (EP), así como en el parkinsonismo inducido por MPTP (1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6 tetrahidropiridina, producto tóxico que contamina la heroína sintética 1-meti-l4 fenil-4-propionpiperidina ó MPPP). Se detectaron deterioros en la función visoespacial y en el planeamiento motor (posiblemente como consecuencia de una apraxia ideomotora), en la memoria de trabajo y en el cambio de foco atencional.

Los deterioros cognitivos ocurren tempranamente en la enfermedad de Parkinson y esta característica se vincula con la reducción drástica de dopamina parcial limitada al área estriatal. Esto permite suponer que los ganglios basales contribuyen con el proceso cognitivo.

Se sugirió que la organización anátomofuncional de los ganglios basales se produce a través de circuitos córtico-subcorticales-corticales, donde la información es procesada en paralelo, con una superposición parcial de los circuitos córtico-estriatales y una integración a través del pálido, sustancia nigra *pars reticulata* (SNpr) y tálamo.

A su vez, la información del sistema límbico provendría de la corteza cingulada anterior (CCA) y de estructuras subcorticales como la amígdala y el hipocampo, las que alcanzan la corteza frontal a través del estriado ventral, el pálido ventral y el tálamo mediodorsal. Por último, la corteza prefrontal dorsolateral (CPDL) puede influir sobre la corteza prefrontal a través del núcleo caudado y del tálamo ventroanterior y mediodorsal.

También la información sensorial depende de la indemnidad de los circuitos córticoestriatales a la corteza sensorial primaria, a pesar de que las neuronas estriatales no responden a *inputs* sensoriales primarios.

Si se tiene en cuenta lo anteriormente expuesto, puede hipotetizarse que la DA influiría simultáneamente sobre diferentes componentes del circuito córticosubcortical y podría contribuir con la armonía de la conducta bajo condiciones de continuos cambios contextuales, permitiendo tanto la selección de estrategias conductuales como el cambio y la flexibilización de la respuesta.

Entonces, la contribución del sistema DA en el aprendizaje es esencial. La DA, tanto a nivel cortical como subcortical, posibilita detectar la novedad, contribuye con cambios homeostáticos que permiten el mantenimiento de la temperatura corporal, interviene en la plasticidad sináptica, en la memoria de trabajo y en el establecimiento de asociaciones automáticas entre un estímulo y su correspondiente respuesta. Además, integra diferentes aspectos de la información que deben ser tenidas en cuenta para el desarrollo de las estrategias conductuales, como la información contextual proveniente de la corteza parietal, la motivacional proveniente de las áreas límbicas o la intencional, que depende de la CPF (3).

Las características conductuales en la enfermedad de Parkinson permiten observar que la conciencia reflexiva no se halla marcadamente alterada y la discriminación de estímulos está preservada, mientras que las acciones voluntarias se encuentran muy perturbadas.

Otra disfunción característica de la EP está vinculada con la función ejecutiva, relacionada con una marcada alteración frontocortical que involucra los ganglios basales y la regulación dopaminenérgica. Esto se

puede observar por las dificultades que presentan los pacientes para cambiar estrategias intelectuales o motoras con rapidez y por conductas perseverativas debido a la falta de flexibilidad cognitiva.

Los trastornos cognitivos de los pacientes medicados con L-Dopa suelen ser menores a los no medicados. Growdon y colaboradores comprobaron en un estudio longitudinal que la levodopa mejoraba la función motora sin deteriorar la cognición en estadios iniciales de la enfermedad de Parkinson (2).

Gothman y colaboradores propusieron una hipótesis que relacionaba los efectos de la L-Dopa con el patrón y el curso de la pérdida de la función dopaminérgica en el estriado. Las regiones que sufren una drástica reducción de dopamina, como el putamen, optimizarían su funcionamiento con la medicación; por contraste, las regiones relativamente conservadas, como el estriado ventral y el núcleo caudado, podrían verse afectados. Se informaron efectos no deseados, así como benéficos en un grupo de pacientes cuya respuesta motora muestra signos de *wearing-off* (disminución gradual del efecto). El retiro de la droga mejoró en forma selectiva las funciones relacionadas con los circuitos estriatales ventrales y órbitofrontales.

En un estudio llevado adelante por Cools y colaboradores fue evaluado el efecto de la suspensión de la L-Dopa usando grupos paralelos de pacientes con EP. Estos hallazgos fueron interpretados en término de patrones de depleción en el circuito frontoestriatal, ya que la pérdida de DA es mayor en las regiones dorsales, el caudado y la corteza prefrontal que en el estriado ventral, por lo que sobrecargar la región ventral por la administración de L-Dopa puede provocar una respuesta indeseada, en U invertida.

Esquizofrenia

A pesar de que la naturaleza de la contribución de la DA en la enfermedad esquizofrénica, es aún materia de debate la evidencia aportada por la acción de los antagonistas dopaminérgicos sobre las conductas psicóticas y la exacerbación de los síntomas provocada por los agonistas DA directos o indirectos avalan esta vinculación (10, 11, 12).

Por otro lado, no puede dejar de mencionarse el papel de la neurotransmisión colinérgica en lo vinculado a la cognición, a través de su acción moduladora de la neurotransmisión dopaminérgica. La nicotina aumenta la memoria de trabajo y la atención en la CPF donde la DA desempeña su mayor papel. Livingstone y colaboradores determinaron que los subtipos de receptores colinérgicos beta 2 y alfa 7 modulan la liberación de DA en la CPF tanto *in vivo* como *in vitro* (13). A través de su acción sobre la neurotransmisión DA estos subtipos de receptores colinérgicos podrían contribuir con la función ejecutiva, transformándose de esta manera en posibles blancos farmacológicos para el tratamiento de la esquizofrenia y el déficit atencional.

En el paciente esquizofrénico, los déficits cognitivos impiden la adaptación contextual de la conducta debido, posiblemente, a alteraciones de la atención y de la representación mental de la acción. Las dificultades para evaluar la acción se relacionan, además, con la incapacidad de utilizar la información almacenada o para acceder a la experiencia pasada, lo que conduce a conductas exploratorias y distracción. Se observa excesiva focalización de la atención sobre estímulos no significativos o estímulos internos irrelevantes. Algunos investi-

gadores, entre quienes se encuentra Gray, sugieren la existencia de una interacción inadecuada entre los sistemas límbico y motor que dificultan las acciones orientadas a un objetivo.

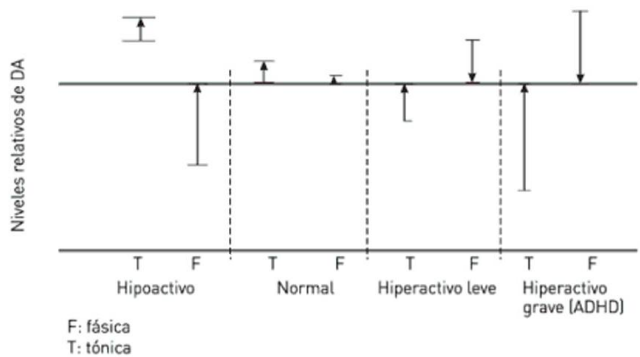
Una importante limitación para el desarrollo de nuevos fármacos está determinada por la escasa comprensión de la fisiopatología de la enfermedad. El mecanismo de acción de los antipsicóticos convencionales fue atribuido a la alta afinidad por los receptores D2, mientras que la segunda generación de drogas presenta una débil afinidad por el receptor D2 sumado al antagonismo 5HT2A. Los antipsicóticos típicos demuestran eficacia para tratar los síntomas positivos de la enfermedad (delirios, alucinaciones) pero evidencian una respuesta escasa en los síntomas negativos y en el deterioro cognitivo (14).

Terry y colaboradores observaron que los antagonistas dopaminérgicos, como el haloperidol y la clozapina, tienen un efecto limitado sobre las pruebas de aprendizaje espacial después de 45 días de tratamiento, pero luego de 90 días de tratamiento fueron asociados con efectos negativos conductuales persistentes. Además, se evidenció una disminución en NGF (*Nerve Growth Factor*) y ChAT (*Choline Acetyl Transferasa*), en ratas tratadas con haloperidol, en áreas relacionadas con la memoria. Posteriormente, Terry comprobó una disminución de los mismos marcadores y deterioro del aprendizaje espacial luego de 90 días de tratamiento con ziprasidona. Estos resultados conducen a pensar que, tanto los antipsicóticos típicos como los atípicos, son capaces de producir deterioros a largo plazo en aprendizajes espaciales, como también, alteraciones en sustratos de la cognición que incluyen neurotrofinas, receptores y enzimas involucradas en la neurotransmisión colinérgica (15, 16, 17,18, 19, 20).

Déficit de atención e hiperactividad

Como en otras enfermedades psiquiátricas, también se asocia la DA con el déficit de atención con hiperactividad (ADHD), una de las patologías de mayor prevalencia en

FIGURA 5

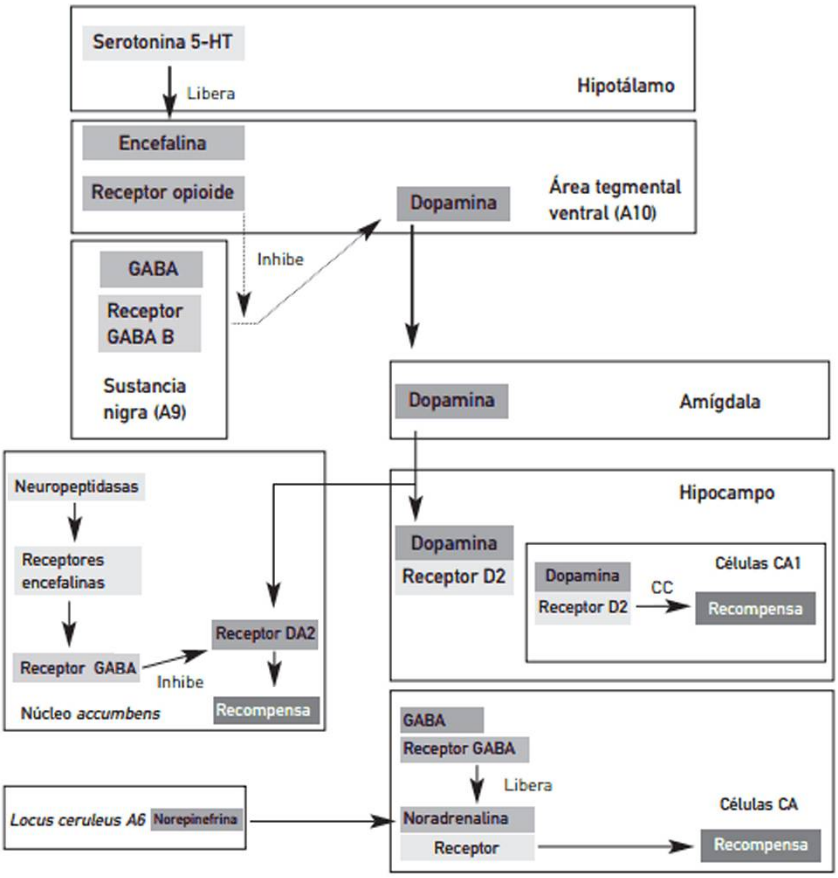


La respuesta al metilfenidato depende del nivel de actividad basal de cada individuo, la que está relacionada con el *ratio* de DA fásica/tónica presente. Las flechas representan la respuesta al metilfenidato de cada componente (fásico o tónico) en los diferentes tipos de sujetos evaluados. La línea verde representa los niveles basales de ambos componentes en los individuos control.

Modificado de *Grace A. Stimulants drugs and ADHD. Basic and clinical neuroscience. Edited by Solanto M, Arnsten A, Castellanos F. Cap. 5 Pag. 148. Oxford University Press. 2001(22).*

FIGURA 6

Interacciones del sistema de recompensa cerebral



En este esquema se muestra que la serotonina en el hipotálamo activa indirectamente los receptores opiáceos y causa la liberación de encefalinas en el ATV (A10). Las encefalinas inhiben en la SN (A9) el disparo de las neuronas gabaérgicas, cuya función es, a través de los receptores GABAérgicos B, inhibir y controlar la liberación de DA en el ATV que actuaría sobre el núcleo *accumbens*.
Cuando la DA es liberada en el núcleo accumbens activa los receptores D2, sitio clave en la generación de la recompensa. Esta liberación también es controlada por las encefalinas que actúan a través del GABA.
A su vez, la cantidad de encefalinas es regulada por las neuropeptidasas, que las metabolizan.
La DA se libera también en la amígdala y, desde allí, estimula el hipocampo, donde las células CA y *cluster cells* estimulan los D2r.
Una vía alternativa involucra la noradrenalina en el *locus ceruleus* (LC), cuyas fibras proyectan al hipocampo en un área de recompensa (*reward*).
Cuando los receptores GABAA en el hipocampo son estimulados producen la liberación de NorA (24).

Modificado de *Blum K. Neuropsychiatric disease and treatment (2008) 4: 893-917.*

la infancia.

Una de las hipótesis que vincula la DA con el ADHD deriva del modelo de la acción de los estimulantes. En esta, la hiperactividad y la impulsividad provienen de una baja actividad dopaminérgica tónica en el estriado ventral/núcleo *accumbens*, lo que conduce a una liberación fásica anormalmente alta de DA (21,22).

La respuesta a las drogas estimulantes dependería del nivel de la DA tónica basal, lo que se relaciona con la gravedad del ADHD. A menor DA tónica mayor liberación fásica de DA y, por consiguiente, síntomas más graves.

En modelos animales, la actividad basal

depende del balance tónico/fásico, por lo que se puede predecir que los estimulantes producirán una disminución de la actividad cuando los animales presenten DA tónica baja/ DA fásica alta. Por otro lado, si el nivel de DA tónica es alto y el nivel de DA fásica bajo, los estimulantes podrían aumentar la respuesta fásica, de lo que se deduce que la actividad de las drogas estimulantes dependerá de la condición basal presente en el momento de la prueba.

A su vez, se propone que la actividad tónica dopaminérgica está regulada por aferentes frontocorticales al núcleo *accumbens*, por lo que un déficit en la transmisión córticoestriatal es propuesto como factor etiológico en este trastorno.

Por otro lado, el consenso en la literatura científica sugiere que las patologías que presentan conductas adictivas, impulsivas y/o compulsivas, están vinculadas con déficits en el sistema de recompensa e involucran los circuitos mesolímbicocorticales.

En un reciente trabajo, Gonon cuestionó la veracidad de la teoría dopaminérgica de la recompensa (*reward*) que intenta explicar el ADHD y propone revisar lo que considera un paradigma que interfiere con el progreso en los conocimientos vinculados con la patología (23).

Conclusiones

El desarrollo del sistema DA a través de la evolución promovió, básicamente, la producción del movimiento y la respuesta emocional al placer. El sistema DA está presente en especies primitivas, como lagartijas o peces, que muestran capacidad de procesar información relevante y reaccionar a cambios del ambiente.

Las funciones cognitivas en humanos se correlacionan con capacidades adaptativas de anticipación y acción, vinculadas con la extensión de las terminales DA, que inervan las áreas corticales con un gradiente rostrocaudal e incluyen áreas motoras y premotoras.

Por último, es importante remarcar que la evolución de este sistema permitió el involucramiento progresivo de la corteza en el procesamiento de la información sensorial y de integración sensoriomotora, no observada en especies no primates.

Desde el punto de vista de la ontogenia, la DA tiene un papel central en el neurodesarrollo, vinculado con el trofismo, la división, la migración y la diferenciación de las neuronas. En monos *Rhesus* se observa, al nacer, que la distribución de las terminales DA presentan un patrón típico, con un gradiente rostrocaudal. La inervación alcanza un nivel adulto dependiendo del área evaluada. En animales añosos, la declinación de la inervación DA en la CPF representa un 50% de la observada en animales jóvenes.

Por consiguiente, la distribución de la inervación dopaminérgica permite la integración de aspectos de la conducta motores, límbicos y cognitivos. A su vez, las lesiones selectivas en las vías dopaminérgicas producen una disminución marcada en la adaptación de la conducta al contexto, alteración de la memoria de trabajo y de la atención.

El deterioro de las funciones ejecutivas en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson, cuando el proceso degenerativo se limita a las neuronas DA, conduce a pensar que la neurotransmisión DA resulta clave en el control de los procesos cognitivos. Asimismo, los síntomas negativos de la esquizofrenia se asocian con déficits en la motivación que involucran al sistema límbico, y con una disminución de la densidad de receptores D1 en la CPF.

Por lo tanto, cambios en la actividad

cerebral que implican deterioro o exacerbación de la neurotransmisión DA pueden resultar en efectos patológicos sobre la conducta, y la utilización de compuestos farmacológicos que actúen a ese nivel puede representar una estrategia eficiente que permitiría tanto corregir estados patológicos como atenuar la discapacidad vinculada con el envejecimiento normal.

Referencias bibliográficas

1. Zieher LM, Fadel D, Estrada Martínez L. *Psicofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas*, 3ª edición Neurotransmisión dopaminérgica. Cap. 3, pág. 23.

2. Neurotransmitters and Neuromodulators. Handbook of receptors and biological effects. Oliver von Bohlen und Halbach, Rolf Dermietzel. Wiley-VCH Verlang Gmbh y Co. KgaA. Pag 59. 2006.

3. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in Neurobiology*. 67:53-83. 2002.

4. Brozowski T, Brown R, Rosvold H, Goldman P. Cognitive deficits caused by regional depletion of dopamine in the prefrontal cortex of Rhesus monkeys. *Science*. 1979; 205,929-31.

5. Robbins T. Role of cortical and striatal dopamine in cognitive function. Handbook of Chemical Neuroanatomy. Editors Dunnet S, BentovoglioM, Bjorklund A, Hokfelt T. *Elservier*. 2005. Vol 21 Dopamine. Chapter 7, pag.395.

6. Bentovoglio M, Morelli M. The organization and circuits of mesencephalic dopaminergic neurons and the distribution of dopamine receptors in the brain. Handbook of Chemical Neuroanatomy. Editors Dunnet S, BentovoglioM, Bjorklund A, Hokfelt T. *Elservier*. 2005; Vol 21 Dopamine. Chapter 1, pag 1.

7. Takahashi H, Kato M, Takano H, Arakawa R, Okumuta M, Otsuka T, Kodaka Hayashi M, Okubo Y, Ito H, Suhara T. Differential contributions of prefrontal and hipocampal dopamine D1 and D2 receptors in human cognitive functions. *The Journal of Neuroscience*. 2008; 28:12032-12038.

8. Castner S, Williams G. Tuning the engine of cognition. A focus NMDA/D1 receptor interactions in prefrontal cortex. *Brain and Cognition*. 2007,63:94-122.

9. Marsden C. Dopamine: the regarding years. *British J Pharmacology*. 2006;147:S136-S144.

10. Di Chiara G. Dopamine, motivation and reward. Handbook of Chemical Neuroanatomy. Editors Dunnet S, Bentovoglio M, Bjorklund A, Hokfelt T. *Elservier*. 2005; Vol 21 Dopamine. Chapter 6. Pag 303.

11. Arco A, Mora F. Neurotransmitters and prefrontal cortex-limbic system interactions: implications for plasticity and psychiatric disorders. *J Neural Transm*. 2009. (Epub ahead of print). Abstract.

12. Bozzi Y, Borrelli E. Dopamine in neurotoxicity and neuroprotection: what do D2 receptors have to do it? *Trends in Neuroscience*. 2006;29:167-174.

13. Livingstone P, Srinivasan J, Dawson L, Gotti L, Moretti M, Shoaib M, Wonnacott S. Alfa 7 and no Alfa 7 nicotinic acetylcholine receptors modulate dopamine release in vitro and in vivo in the rat prefrontal cortex. *Eur J Neuroscience*. 2009;29:539-550.

14. Buchanan R, Freedman R, Javitt D, Abi-Darghman A, Lieberman J. Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2007;33:1120-1130

15. Terry A. Role of the central cholinergic system in the therapeutics of schizophrenia. *Current Neuropharmacol.* 2008;6:286-292.

16. Terry A, Gearhart D, Warner S, Hohnadel E, Middelmore M, Zhang G, Barlett M, Mahadik S. Protacted effects of chronic haloperidol and risperidone on nerve growth factor, cholinergic neurons, and spatial reference learning. *Neuroscience.* 2007;150:413-424.

17. Terry A, Hill W, Parikh V, Waller J, Evans D, Mahadik S. Differential effects of haloperidol, risperidone, and clozapine exposure on cholinergic markers and spatial learning performance in rats. *Neuropsychopharmaology.* 2003;28:300-309.

18. Ping Deng, Yuchun Zhang, Zao Chu. Involvement of Ih in dopamine modulation of tonic firing in striatal cholinergic interneurons. *Journal of Neurosc.* 2007;27:3148-3156.

19. Parijh V, Terry A, khan M, Mahadik S. Modulation of nerve growth factor and choline acetyltransferase expression in rat hipocampal after chronic exposure to haloperidol, risperidone, and olanzapine. *Psychopharmacology.* 2004;172:365-374.

20. Parikh V, Terry A, Khan M, Mahadik S. Modulation of nerve growth factor and choline acetyltransferase expression in rat hippocampus after chronic exposure to haloperidol, risperidone, and olanzapine.

21. Amy Arnsten. Dopaminergic and noradrenergic influences of cognitive functions mediated by prefrontal cortex. Cap 7, pag 185. *Stimulant drugs and ADHD.* Edited by Mary Solanto, Amy Arnsten, and Xavier Castellanos. Oxford University Press. 2001.

22. Grace A. Psychoestimulants actions on dopamine and limbic system function. Stimulants drugs and ADHD. *Basic and clinical neuroscience.* Edited by Solanto M, Arnsten A, and Castellanos F. Cap 5. Pag. 134. Oxford University Press. 2001.

23. Gonon F. The dopaminergic hypothesis of attention–deficit/hyperactivity disorder needs re-examining. *Trend in neuroscience.* 2009;32:2-8.

24. Blum K, Lih-Chuan Chen A, Braverman E, Comings D, Chen T, Arcuri V, Blum S, Attention-deficit-hiperactivity disorder and reward deficiency syndrome. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2008;4:893-917.

4

Aspectos neurobiológicos de la esquizofrenia*

Luis María Zieher

Resumen

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico complejo en su origen, que no puede explicarse por un simple componente genético o ambiental. Afecta al 1% de la población mundial con similar prevalencia en culturas y áreas geográficas distintas. El sufrimiento que padecen estos pacientes es importante y la muerte por suicidio ocurre en un 10% de los casos. La esquizofrenia presenta dos características principales desde un punto de vista clínico: 1) los síntomas psicóticos positivos en uno de los polos o expresión de la enfermedad, como las alucinaciones, las ideaciones delirantes (*delusions*), la desorganización del pensamiento, los afectos incongruentes y las conductas impredecibles (Tipo I); y 2) los síntomas negativos, que incluyen la pérdida de las motivaciones e iniciativas, las experiencias emocionales limitadas o apagadas al igual que sus expresiones corporales, la retracción, la apatía, la alogia y la reducida capacidad hedónica (Tipo II). La efectividad de los fármacos bloqueantes de receptores D2 en el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad llevó a la formulación de la hipótesis hiperdopaminérgica. Se sabe hoy que la hipodopaminergia en la corteza prefrontal (CPF) puede ser causante de los déficits cognitivos tanto en esta enfermedad como en el trastorno por déficit de atención (*attention déficit disorder hiperactivity: ADHD)*. También las deficiencias glutamatérgicas en circuitos fundamentales de procesamiento se vinculan con la enfermedad en la que las deficiencias en la maquinaria presináptica de liberación de los neurotransmisores se asocia con factores desencadenantes en el neurodesarrollo, los que generan deficiente activación de las neuronas piramidales de la corteza cerebral.

Introducción

En 1919 Emil Kraepelin distinguió dos psicosis endógenas mayores: *la psicosis maníaco depresiva y la dementia praecox*. Eugen Bleuler sustituyó este último término por el de esquizofrenia, dado que no es una demencia y no siempre es precoz.

A casi cien años, un cuadro neuroanatómico y patofisiológico emerge al relacionar la enfermedad con anormalidades en la conectividad neuronal y con alteraciones neuroquímicas en las estructuras afectadas. Se identificaron varios factores de riesgo y la búsqueda de los genes que portan la vulnerabilidad de la esquizofrenia está en pleno proceso de cambio.

Presentación clínica

La esquizofrenia afecta al 1% de la población mundial con similar prevalencia en

* Artículo publicado en *Psicofarmacología*. 2004:25,17-22.

culturas y áreas geográficas distintas. El costo financiero excede el de todo los cánceres y es la cuarta causa de incapacidad. El sufrimiento es importante y la muerte por suicidio ocurre en un 10% de los casos. Hace 40 años era la principal causa de hospitalización y la desinstitucionalización ha significado un aumento importante de esquizofrénicos presos o *homeless*. Presenta dos características centrales desde el punto de vista clínico: 1) los síntomas psicóticos positivos en uno de los polos o expresión de la enfermedad, como las alucinaciones, las ideaciones delirantes (*delusions*), la desorganización del pensamiento, los afectos incongruentes y las conductas extravagantes (predominan en la esquizofrenia Tipo I según la clasificación de T. J. Crow); y 2) los síntomas negativos, que incluyen la pérdida de las motivaciones e iniciativas, las experiencias emocionales limitadas o apagadas al igual que sus expresiones corporales, la retracción, la apatía, la alogia y la reducida capacidad hedónica (predominan en la esquizofrenia Tipo II, según la clasificación de T. J. Crow).

Asimismo, se observan alteraciones cognitivas en la mayoría de los casos, que involucran deficiencias en un amplio rango de tareas vinculadas con el procesamiento de información, estas alteraciones generalmente preceden a la psicosis y son marcadores tempranos de susceptibilidad a la enfermedad. Además es frecuente la depresión, la ansiedad, la hostilidad y la tendencia a la desesperanza. Cinco épocas a lo largo de la vida definen el cuadro clínico:

1) Aparecen trastornos luego del nacimiento, como alteraciones motoras y emocionales sutiles.

2) Durante la infancia tardía y la adolescencia aparecen trastornos cognitivos en las pruebas de atención, memoria, función ejecutiva y procesamiento de información. En esta época también se manifiestan síntomas negativos que, al igual que los cognitivos, tienden a ser muy duraderos.

3) La iniciación de la psicosis ocurre generalmente entre los 17 y los 27 años en los hombres y entre los 20 y los 37 años en las mujeres.

4) Al finalizar el primer episodio psicótico el curso de la enfermedad varía con remisiones totales o parciales que se presentan con intervalos variables.

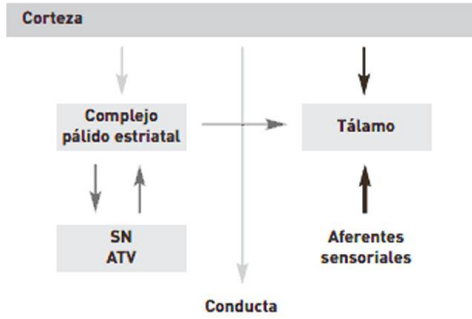
5) Durante las épocas tardías de la vida, algunos pacientes mejoran, muchos permanecen estables con síntomas continuos, mientras que otros experimentan una rápida declinación cognitiva.

Patofisiología

Hace más de cuarenta años se formuló la hipótesis hiperdopaminérgica que tuvo un curso fluctuante hasta obtener, recientemente, la primera validación directa (figuras 1, 2 y 3). Los pacientes esquizofrénicos liberan más dopamina en la unión sináptica en respuesta a la estimulación por anfetamina que los pacientes no esquizofrénicos y este incremento se acompaña de un

FIGURA 1

Circuitos córtico-estrio-tálamo-corticales



SN: sustancia nigra.
ATV: área tegmental ventral.

empeoramiento de la sintomatología psicótica positiva. Estos cambios ocurren en regiones específicas y es muy probable una explicación hipodopaminérgica para los síntomas negativos, particularmente en la corteza prefrontal. Esto ha sido sustentado por los síntomas de tipo negativo que se presentaron en un número significativo de pacientes obesos tratados con ecopipam (un antagonista específico de receptores D_1) en un ensayo clínico controlado que debió ser suspendido. En el protocolo (doble ciego) se detectaron problemas psiquiátricos, entre otros, depresión, ansiedad, ataques de pánico, nerviosismo y pensamientos suicidas. En un análisis intermedio se comprobó que la mayoría de estos pacientes estaban tomando ecopipam por lo que se decidió la suspensión del protocolo y la supresión gradual de la medicación. En los controles posteriores a la suspensión, se evaluaron, en especial, síntomas como:

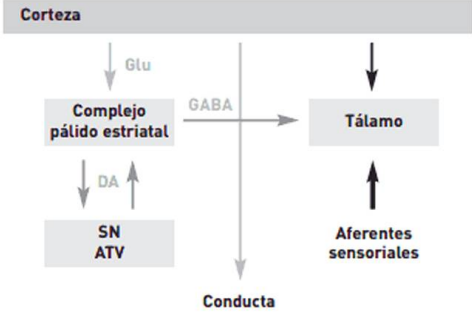
- tristeza
- depresión
- devaluación
- desamparo
- desesperanza
- ansiedad
- pensamientos suicidas
- sentimientos de pánico.

Esto conforma evidencia clínica en apoyo de lo postulado por Goldman-Rakic respecto del rol de la *down regulation* de receptores D_1 en la corteza prefrontal (CPF) en la patofisiología de la sintomatología negativa y de los déficits cognitivos en la esquizofrenia. Estudios genéticos han mostrado que ciertos alelos del gen de la enzima COMT (catecol-O-metiltransferesa) se detectan en familias con alta incidencia de esquizofrenia. Estas isoformas COMT (Val-COMT) resultan en una menor concentración de DA en la corteza prefrontal con déficits en los test neurofisiológicos de memoria de trabajo e ineficiente activación (evaluado por Resonancia Magnética Funcional –fRMI-) de la corteza prefrontal durante la administración del test.

Dada la escasez del transportador de DA (DAT) en esta región del cerebro, la COMT resulta el principal mecanismo de inactivación de la amina en la región (junto al transportador de NA o NET, que también

FIGURA 2

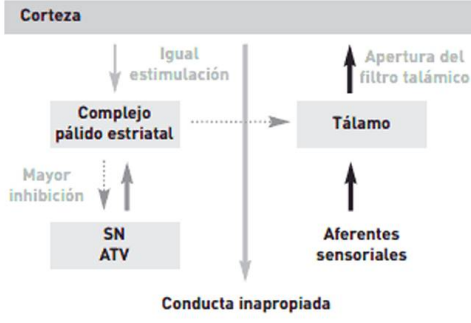
Neurotransmisores involucrados en el circuito



Glu: glutamato.
DA: dopamina.
GABA: ácido γ-aminobutírico.
SN: sustancia nigra.
ATV: área tegmental ventral.

FIGURA 3

Funcionamiento del circuito en estados de hiperdopaminergia



SN: sustancia nigra.
ATV: área tegmental ventral.

capta DA) por lo que una actividad enzimática aumentada (Val-COMT) se traduce en bajos niveles de DA extracelular lo que no ocurre con los portadores de la isoforma Met-COMT cuya actividad enzimática es un 25% de la Val-COMT.

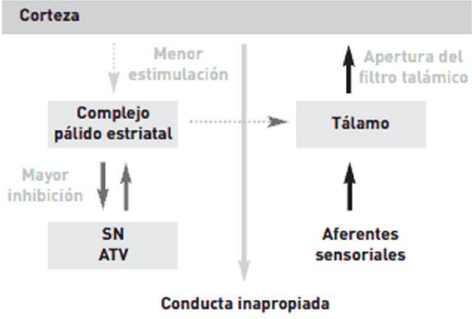
Más recientemente, se enfoca en la transmisión glutamatérgica (Figura 4) cortical y sus proyecciones a sectores subcorticales (estriado y tálamo) la posible causalidad patofisiológica (efectos psicotomiméticos de la fenciclidina o PCP, un bloqueante del canal iónico del complejo receptor NMDA).

La reciente demostración de que terminales dopaminérgicas y glutamatérgicas convergen en las espinas dendríticas de las neuronas piramidales de la corteza marca un sitio común de acción para los agonistas dopaminérgicos (anfetaminas) y el PCP. La modulación por interacciones presinápticas y postsinápticas de estos sistemas sobre la liberación de glutamato puede explicar algunos aspectos de la psicosis.

La búsqueda de causales etiológicas incluye factores de riesgo ambientales, entre otros la desnutrición materna, las infecciones virales durante períodos críticos del desarrollo fetal, la hipoxia fetal, otras complicaciones obstétricas, el nacimiento en épocas invernales y el uso de drogas psicoactivas.

FIGURA 4

Funcionamiento del circuito en estados de hipoglutamatergia cortical



SN: sustancia nigra.
ATV: área tegmental ventral.

Anormalidades estructurales del cerebro

No se detectan groseras pérdidas celulares o gliosis en los pacientes con esquizofrenia. Recientes investigaciones, que se han concentrado en el desarrollo de cambios en la conectividad neuronal y los microcircuitos en las capas de la corteza, muestran un incremento de grupos neuronales arracimados y una disminución de la densidad del neuropilo y de las espinas dendríticas en las neuronas piramidales de la corteza prefrontal. Estos hallazgos marcan una disminución en los *inputs* sinápticos excitatorios a las neuronas piramidales, tanto de aquellos que provienen de la propia corteza como de las estructuras subcorticales (el tálamo).

Heredabilidad y factores de riesgo genéticos

El riesgo de morbilidad por esquizofrenia durante el curso de la vida es, para la población general, de un 0,8%, Este riesgo se incrementa a un 3 y hasta un 5% en parientes de segundo grado o en medio-hermanos, a un 9 a 12% en hermanos y gemelos dicigóticos y a un 40 a 50% en gemelos monocigóticos de pacientes esquizofrénicos o en hijos de dos parientes esquizofrénicos, datos que sugieren una fuerte base genética de la enfermedad. La heredabilidad de la esquizofrenia es de alrededor del 80%, pero la búsqueda de los genes que portan la susceptibilidad a la enfermedad es dificultosa, particularmente por tratarse de una enfermedad de base multigénica.

Se describen a continuación algunos vínculos genéticos con el fenotipo esquizofrénico en sentido amplio. Más de 10 loci

(sitios cromosómicos) cromosomales están vinculados con la enfermedad. La técnica de *microarrays* de ADN está basada en principios bien establecidos de hibridización de ácidos nucleicos lo que permite analizar en las muestras, simultáneamente, la expresión de miles de genes. Se estudiaron con *microarrays* de ADNc transcriptomas en sujetos comparados mediante el análisis de más de 7.800 genes y las Tags de secuencias expresadas (ESTs). En los estudios de expresión génica fueron comparados cada individuo esquizofrénico con un control diferente (según género, intervalo *post mórtem*, edad y pH cerebral). Se analizaron los datos y se definieron patrones específicos y complejos de expresión genética alterada asociados con la esquizofrenia.

Fueron analizados 250 grupos de genes que codifican la expresión de proteínas específicas intervinientes en la ejecución y la regulación de funciones celulares específicas; sólo unos pocos grupos de genes mostraron diferencias consistentes entre los esquizofrénicos y los grupos de comparación (*matched controls*). El grupo que presentó mayores diferencias fue el relacionado con la función secretoria presináptica (grupo PSYN) cuyas proteínas participan en la "mecánica" de la liberación de neurotransmisores en el ciclo fusión-exocitosis. Las variaciones dentro del grupo para proteínas que intervienen en las secuencias de eventos en el grupo de pacientes esquizofrénicos demuestran que la enfermedad tiene diferentes "rúbricas moleculares". Sin embargo, los factores de susceptibilidad genética y las adaptaciones fisiológicas consecuentes (por ejemplo, la expresión de RGS4: regulador de la señalización por proteínas G) llevan a la perturbación de la misma función: la señalización entre neuronas.

Se encuentran dos grupos definidos de alteraciones en la expresión génica en pacientes esquizofrénicos:

- proteínas sinápticas.
- RGS4.

Las proteínas del ciclo fusión-exocitosis (cascada PSYN) que se alteran más significativamente son:

- NSF (*n-ethyl maleimide sensitive factor*).
- Sinapsina 2.

De los genes más alterados que participan en la neurotransmisión gabaérgica, el más afectado en los esquizofrénicos es el que codifica para la enzima glutamato decarboxilasa (GAD 1-67 kDA), cuya expresión se encuentra deficitaria. También se observó expresión deficitaria en los genes que codifican para los receptores a glutamato de tipo 1 y 2 ($AMPA_{1-2}$ y $GluR_{1-2}$).

Otros componentes afectados en menor proporción que participan de la maquinaria presináptica fueron:

- ATPasa (bomba de protones vesicular).
- STAG 5 (sinaptotagmina 5).
- SJAN 1 (sinaptojanina 1).
- SGYR 1 (sinaptogirina 1).

La expresión disminuida de PSYN no es inducida por el tratamiento antipsicótico ya que también fue hallada en dos sujetos esquizofrénicos que, a la fecha de la muerte, no recibían medicación. Tampoco se encontraron diferencias en la CPF de monos tratados con haloperidol en comparación con los controles usando expresión génica comparada en técnicas de *microarrays* y de hibridización *in situ*. Algunos productos génicos en la CPF de esquizofrénicos fueron mayores en los tratados con haloperidol que en los no tratados y lo mismo sucedió en el caso de la investiga-

ción en monos.

Al no haber cambios en la expresión génica de las tres proteínas que conforman el complejo trimérico que se ensambla al momento de la fusión-exocitosis, las evidencias obtenidas de estos estudios marcan que la alteración ocurriría en la expresión de proteínas reguladoras de la mecánica de la secreción de neurotransmisores, y las más afectadas son la bomba de protones de 42 kDA, una ATPasa involucrada en el almacenamiento vesicular; el NSF o factor citosólico que permite el ensamble del complejo trimérico; y la sinapsina 2, que interviene en la formación de un *pool* de depósito que fija las vesículas sinápticas a proteínas del citoesqueleto (tubulina) y cuya solubilización por gelsolina luego del ingreso de Ca^{2+} libera a la vesícula sináptica para permitir su acceso a la zona activa de la sinapsis.

La expresión del regulador de la señalización por proteínas G, el RGS4, se encontró reducida en todos menos uno de los individuos esquizofrénicos. En el cerebro, el RGS4 es uno de los 20 miembros de una familia de proteínas activadoras de GTPasa que reducen la duración de la respuesta de las neuronas postsinápticas luego de la liberación de los neurotransmisores que se unen a receptores acoplados a proteínas G que incluyen el metabotrópico glutamatérgico, el $5HT_2$ y el D_2 (De Vries, 2000). El análisis por *microarrays* reveló una significativa disminución (50-84%) en los niveles de expresión en 10 de los sujetos examinados, se encontró además en las cortezas motoras y visual de los mismos sujetos. La deficiencia de esta proteína, junto con la alteración de la liberación presináptica de los neurotransmisores, se correlaciona con la regulación de proteínas Gi/Gq acopladas a los receptores blanco (*target*) de los antipsicóticos típicos y atípicos.

La proteína RGS4 mapea en la región cromosómica 1q 21-22, un *locus* vinculado con alta susceptibilidad con la esquizofrenia. De los 71 genes representados con sondas de *microarrays* en la región citogenética 1q22 sólo los niveles de RGS4 se encuentran significativamente alterados. Esta región se encontró vinculada con la esquizofrenia en *pedigrees* canadienses con un *LOD score* de 6.50, el más alto encontrado en los estudios de *linkage* en esquizofrenia. Los resultados concuerdan con el concepto de que la esquizofrenia presenta déficits presinápticos multigénicos como los 22q11-13, 17q21, 1q21-3, 3p24-26, 5q12-q13, todos los cuales contienen genes que codifican para proteínas presinápticas. Así, las deleciones en la región 21q11-12 codifican para numerosos genes relacionados con la sinapsis en un grado de prevalencia que en la esquizofrenia es 25 veces mayor a la de la población general (Murphy, 1999).

Un *LOD score* de 5.0 en el cromosoma 17q21 codifica, entre otros, los genes del NSF y la ATPasa vesicular y se relaciona con el desarrollo de síntomas de tipo esquizofrénico y con patología de ovillos neurofibrilares.

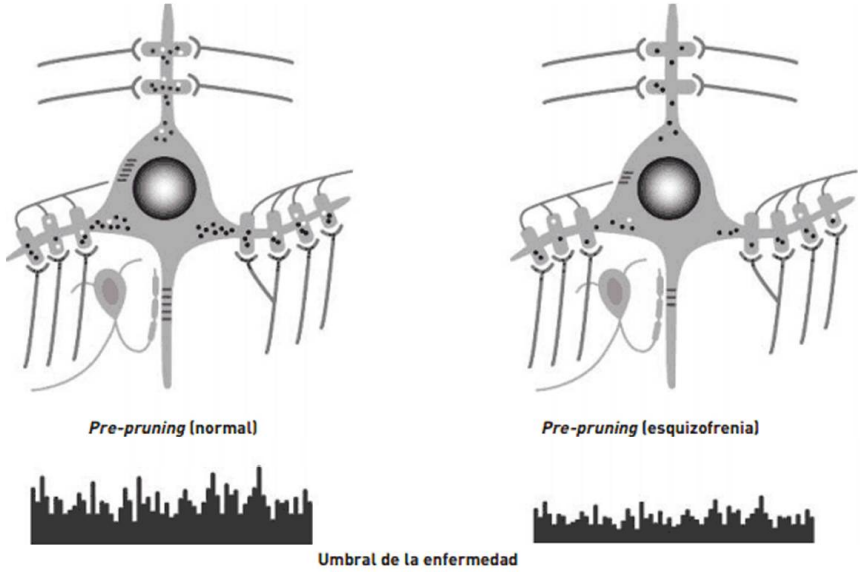
Neurodesarrollo y esquizofrenia

¿Cómo se vinculan los cambios en la expresión génica con el curso temporal del neurodesarrollo en la esquizofrenia?

El período crítico de sinaptogénesis y poda (*pruning*) se extiende (Figuras 5 y 6) desde antes del nacimiento y durante toda la adolescencia en la corteza cerebral de los primates. Los factores epigenéticos pueden influir tanto en la expresión génica de componentes PSYN como en la subsecuente función neuronal. Las alteraciones

FIGURA 5

Desarrollo de la conectividad sináptica en una neurona piramidal de la corteza



Antes del proceso de poda, tanto el normal como el esquizofrénico, se activan por encima del umbral de la enfermedad.

Modificado de *Mirnics K. Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as disease of the synapse. Trends Neurosci 2001;24(8):479-86.*

de la eficacia sináptica impactan en la organización y en el refinamiento de los circuitos en las fases del desarrollo sináptico que son dependientes de expectativas de experiencias o de su ejecución.

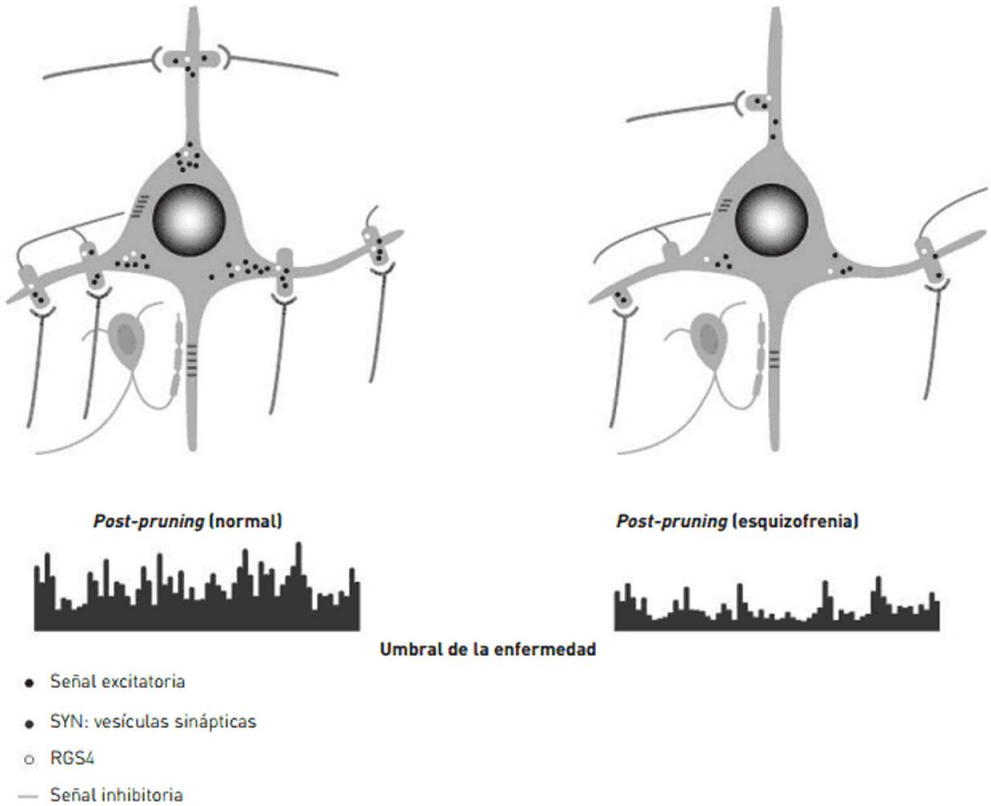
La fase 4 del desarrollo sináptico es un período en que el número de sinapsis es estable y se extiende desde la niñez hasta la pubertad (Burgeois, 2001). En este período la reorganización ocurre a través del balance entre las sinapsis que se encuentran "en espinas" *versus* las que se encuentran en los "troncos dendríticos" (*shafts*), sin cambio en el número total de sinapsis.

La fase 5 se inicia en la pubertad de los humanos y primates, y corresponde al período de *pruning* en que se eliminan normalmente del 30 al 40% de las sinapsis llevando a un estado complementario estable (adulto). La desregulación de la expresión génica de PSYN conduce a una alteración de circuitos neurales específicos durante la adolescencia y la pubertad, lo que genera mecanismos mal adaptados para la estabilización sináptica y la función de los circuitos.

Ciertos circuitos resultarían más afectados que otros dependiendo de la susceptibilidad genética y de factores epigenéticos, como la extirpación ocular en monos que lleva a un cambio significativo en la tasa y el tipo de neuronas que se pierden, con un número de sinapsis en el neuropilo relativamente "normal" (Bourgeois, 2001).

FIGURA 6

Desarrollo de la conectividad sináptica en una neurona piramidal de la corteza



Luego del proceso de poda, la conectividad sináptica disminuida en el esquizofrénico se refleja en una activación deficiente con aparición de la sintomatología característica.

Modificado de *Mirnics K. Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as disease of the synapse. Trends Neurosci 2001;24(8):479-86.*

La expresión reducida o la mutación de múltiples genes PSYN conduce a una liberación alterada de vesículas sinápticas por las terminales nerviosas. Estas deficiencias no serían apreciables en un contexto de baja actividad sino en situaciones de alta tasa de disparo (*firing*) sincronizado y sostenido, incluyendo LTP (*long term potentiation*). Esto alteraría en los esquizofrénicos la capacidad de mantener tanto la frecuencia como la duración de las descargas dentro de la corteza y entre las estructuras corticales y subcorticales como las redes córticoestriatales y tálamocorticales que conforman los distintos circuitos córtico-estrío-tálamo-corticales (Mirnics K, TINs 2001).

Conclusión

La esquizofrenia es una alteración de una vía final común involucrada en las "mecánicas" de la transmisión sináptica que gene-

ra déficits funcionalmente conservados de la maquinaria presináptica. Las alteraciones de la señalización vía proteínas G revela los cambios adaptativos de los componentes postsinápticos que reflejan la disfunción de la maquinaria presináptica.

Referencias bibliográficas

1. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci 1990;13(7):266-71.

2. Bourgeois F, Guimiot F, Mas C, Bulfone A, Levacher B, Moalic JM, Simonneau M. Identification and isolation of a full-length clone of mouse GMFB (Gmfb), a putative intracellular kinase regulator, differentially expressed in telencephalon. Cytogenet Cell Genet. 2001;92(3-4):304-9.

3. Carlsson A. A paradigm shift in brain research. Science 2001;294(5544):1021-4.

4. Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2001;41:237-60.

5. Carlsson A, Waters N, Carlsson ML. Neurotransmitter interactions in schizophrenia—therapeutic implications. Biol Psychiatry 1999;46(10):1388-95.

6. Carlsson A. Neurocircuitries and neurotransmitter interactions in schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 1995;10 Suppl 3:21-8.

7. Carlsson M, Carlsson A. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia--implications for schizophrenia and Parkinson's disease. Trends Neurosci. 1990;13(7):272-6.

8. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia.
Neuropsychopharmacology 1988;1(3):179-86.

9. De Vries, Zheng B, Fischer T, Elenko E, Farquhar MG. The regulator of G protein signaling family. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2000;40:235-71.

10. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98(12):6917-22.

11. Gogos JA, Morgan M, Luine V, Santha M, Ogawa S, Pfaff D et al. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95(17):9991-6.

12. Kandel ER, Squire LR. Neuroscience: breaking down scientific barriers to the study of brain and mind. Science 2000;290(5494):1113-20.

13. Mirnics K, Middleton FA, Lewis DA, Levitt P. Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse. Trends Neurosci 2001;24(8):479-86.

14. Mirnicks K, Middleton FA, Marquez A, Lewis DA, Levitt P. Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. Neuron 2000;28(1):53-67.

15. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. Arch Gen Psychiatry 1999;56: 9940.

16. Olney J. and Farber, N. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1995;52(12):998-1007.

17. Onn SP, West AR, Grace AA. Dopamine-mediated regulation of striatal neuronal and network interactions. Trends Neurosci 2000;23(10 Suppl):S48-56.

18. Sawa A, Snyder SH. Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. Science 2002;296(5568):692-5.

19. Sealfon SC. Olanow CW. Dopamine receptors: from structure to behavior. Trends Neurosci 2000;23(10 Suppl):S34-40.

20. Thaker GK. Carpenter WT Jr. Advances in schizophrenia. Nat Med 2001;7(6):667-71.

5

Actualización en la patofisiología de la esquizofrenia desde la perspectiva de la neurociencia de sistemas*

Luis María Zieher

Resumen

La patofisiología de la esquizofrenia (EQZ) sólo podrá entenderse en una aproximación integrativa, basada en la neurociencia de sistemas, para tratar de explicar cómo múltiples genes y neurotransmisores pueden actuar de manera sinérgica para producir el trastorno. En este trabajo se analizarán por separado los diversos endofenotipos de esta enfermedad para tratar de explicar, sobre la base de aproximaciones sistémicas, cómo ocurren los cambios en las interneuronas GABAérgicas en la EQZ, comenzando con la hipofunción GABAérgica y sus consecuencias sobre las neuronas piramidales corticales y la disfunción dopaminérgica a punto de origen hipocampal, lo que permite conciliar eventos neurobiológicos con sus consecuencias conductuales (*consilience*).

Los circuitos involucrados por Lisman, Grace, Coyle, Green y otros autores en esta revisión integran las neurotransmisiones glutamatérgica, GABAérgica, dopaminérgica y colinérgica en un marco sistémico en que también se involucran factores de riesgo genético, para intentar demostrar sus acciones sinérgicas dentro del circuito y generar una aproximación desde la neurociencia de sistemas. Se intentarán desarrollar estrategias de distinto orden para comprender a la EQZ como enfermedad que produce sus consecuencias devastadoras a través de la acción sinérgica de genes y diversos neurotransmisores integrados en circuitos de procesamiento que operan en complejas dinámicas de tipo no lineal.

Introducción

La patofisiología de la esquizofrenia (EQZ) sólo podrá entenderse en una aproximación integrativa, basada en la neurociencia de sistemas, para tratar de explicar cómo múltiples genes y neurotransmisores pueden actuar de manera sinérgica para producir el trastorno. En este trabajo se analizarán por separado los diversos endofenotipos de la enfermedad para tratar de explicar, sobre la base de aproximaciones sistémicas, cómo ocurren los cambios en los distintos sistemas de neurotransmisores (1).

* Artículo publicado en *Psicofarmacología*. 2009:56,9-16.

Hipofunción GABAérgica

Estudios de tejido cerebral *post mórtem* muestran evidencias de la alteración del sistema GABAérgico (2, 3):

- Reducciones en la concentración de GABA cortical.
- Reducción de la concentración cortical de GAD, la glutamato decarboxilasa, enzima de síntesis del GABA.
- Alteraciones en varios componentes presinápticos del sistema GABAérgico.

Las alteraciones no ocurren en todos los tipos de interneuronas GABAérgicas corticales (que son de seis clases diferentes), sino que se reducen a las interneuronas de tipo cesto (*basket*) y las candelabro (*chandelier*). Ambos tipos de neuronas contienen una proteína fijadora de calcio (Ca^{2+}), la parvalbúmina, y hacen sinapsis en la región perisomática de las células piramidales.

Los estudios neurofisiológicos indican que estas neuronas disparan en altas frecuencias (*fast-spiking*) y hacen blanco en el segmento inicial del axón (IAS) de las neuronas piramidales, por lo que cumplen un rol clave en el control de las propiedades de disparo de las redes cerebrales y, en particular, las oscilaciones gama (30-100 Hz).

Si bien existe una modesta reducción en el número de interneuronas, los cambios mayores ocurren en la concentración de proteínas particulares, como la GAD67 y la parvalbúmina. Estos cambios son notorios en muchas regiones corticales y en el hipocampo, sobre todo en CA2/3 y en el *striatum oriens* de la región CA1.

Como consecuencia de la menor síntesis y liberación de GABA, se producen cambios adaptativos postsinápticos, en particular una *up regulation* de receptores $GABA_A$ que expresan la subunidad α_2 en el complejo pentamérico del canal.

Los déficits GABAérgicos en la EQZ fueron confirmados en experimentos que usan métodos no invasivos, como la resonancia magnética nuclear espectroscópica (RMNs). Más aún, el déficit inhibitorio se constata por estimulación magnética transcraneal en pacientes esquizofrénicos.

Hipofunción NMDA

La teoría de la hipofunción NMDA en la EQZ reemplaza la inicialmente designada hipoglutamatérgica, ya que el transmisor no disminuye en su liberación, sino que son los receptores NMDA los que generan la hipofunción, lo que se basa en dos hallazgos. Por un lado, los anestésicos disociativos (PCP, MK801 y ketamina) producen alucinaciones y son antagonistas de receptores NMDA; por el otro lado, cuando estos compuestos son usados abusivamente, generan condiciones que semejan la EQZ. Dosis subanestésicas de ketamina administradas a voluntarios sanos inducen síntomas de EQZ más efectivamente que cualquier otra droga conocida (4). No solo reproducen los síntomas negativos, sino también los cognitivos. Por el contrario, la otra droga usada como modelo experimental de EQZ, la anfetamina (droga que incrementa la liberación de DA), induce solo síntomas positivos. Pacientes esquizofrénicos a quienes se administró ketamina presentan una marcada exacerbación de sus síntomas.

Estudios más recientes de tipo genético reproducen en animales (roedores) la hipofunción NMDA. Así, una reducción genéticamente inducida de la subunidad R1 del canal NMDA resulta en déficits atencionales, conducta social inapropiada y síntomas cognitivos consistentes con EQZ (con las lógicas limitaciones de todo modelo animal). La subunidad NR1 posee un sitio de

fijación de glicina que debe estar ocupado por glicina o D-serina para que el canal NMDA se abra en presencia de glutamato, por lo que a la glicina y a la D-serina se las designa coagonistas. La alteración experimental del sitio de *binding* a glicina también reproduce en animales un fenotipo esquizofrénico (5).

Existen dos evidencias directas de la hipofunción NMDA:

- Reducción de potenciales evocados en la corteza auditiva primaria en la EQZ, que se originan en corrientes NMDA.
- Reducción de subunidades NR2A en interneuronas que contienen parvalbúmina (estudios de doble hibridización *in situ* en muestras *post mórtem*).

Las causas de la hipofunción NMDA en la EQZ son probablemente variadas (6, 7), dado que la enfermedad involucra muchos genes. Entre otras, se pueden mencionar:

- Reducción en las concentraciones de los coagonistas glicina y D-serina.
- Niveles elevados de antagonistas endógenos, como NAAG o ácido kinurénico.
- Alteraciones del estado redox en el canal NMDA.
- Expresión o tráfico reducidos de canales NMDA.

En pacientes esquizofrénicos tratados concomitantemente con antipsicóticos (AP's), los agonistas glicina, D-serina y D-cicloserina reducen los síntomas negativos. Un bloqueante (inhibidor endógeno) del transportador de glicina, la sarcosina, no sólo mejora los síntomas negativos sino que, además, mejora la cognición y reduce los síntomas positivos en pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos.

La importancia de la neurotransmisión glutamatérgica en la EQZ es actualmente enfatizada por el ensayo exitoso en fase II de un agonista mGlu2/3 *versus* olanzapina, realizado por Patil y colaboradores en Rusia (8); se trata del primer tratamiento farmacológico no-dopaminérgico en esta patología. Dado que estos agonistas reducen la liberación de diversos neurotransmisores y la hiperactividad producida por antagonistas NMDA, el efecto puede resultar de una reducción presináptica de la excitación o un incremento de la función postsináptica de receptores NMDA.

Activación de receptores glutamatérgicos metabotrópicos y tratamiento de la esquizofrenia

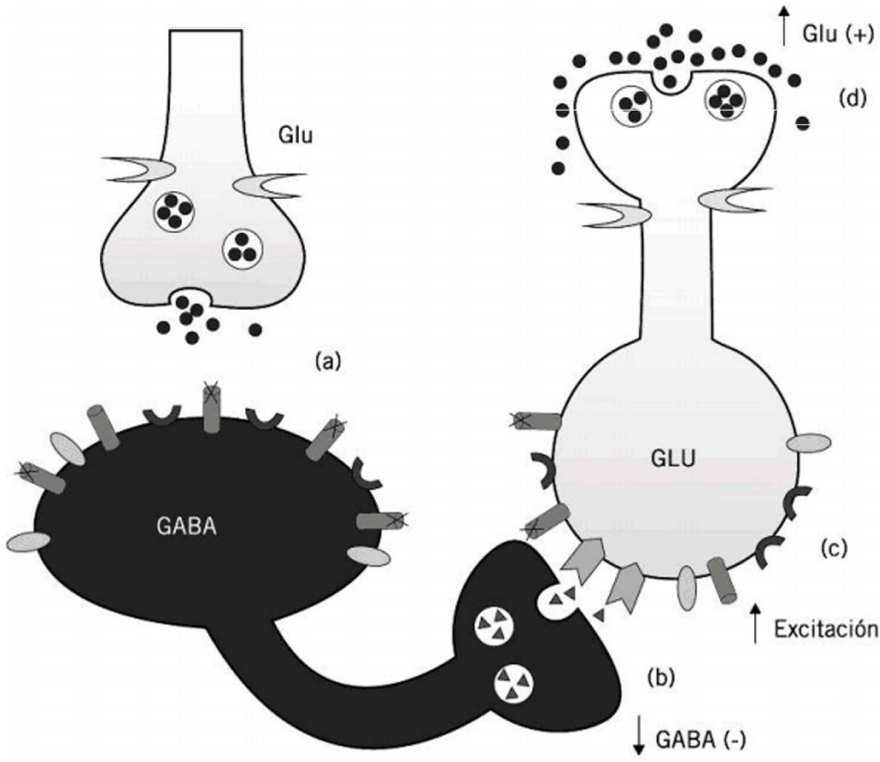
Luego de las hipótesis dopaminérgicas que dominaron por años las concepciones patofisiológicas de la esquizofrenia y sustentaron el uso exclusivo de los antagonistas dopaminérgicos en su tratamiento, se han acumulado evidencias sobre alteraciones en múltiples sistemas neurotransmisores que modulan los procesamientos afectivos, sensoriales y cognitivos por parte del SNC.

Las evidencias actuales apuntan a deficiencias primarias en uno de los receptores ionotrópicos al Glu, el NMDA, con su punto inicial en el efecto psicotomimético del antagonista fenciclidina (PCP). La reducida función de los receptores NMDA induce complejos cambios en los circuitos corticales y subcorticales que involucraran tanto sinapsis glutamatérgicas como GABAérgicas y aumentos río abajo en la transmisión GLU en la corteza prefrontal (PFC).

Como se muestra en la figura 1, en condiciones normales, la activación de receptores NMDA en neuronas GABAérgicas de proyección ubicadas en regiones subcorticales (como el núcleo *accumbens*, NAcc) ejerce control inhibitorio sobre proyeccio-

FIGURA 1

Modelo de microcircuito que subyace a la hipótesis de hipofunción NMDA de la esquizofrenia.



Modificado de *Conn et al., Trends Pharmacol Sci 2009; 30(1):25-31.*

nes tálamocorticales Glu que llegan a las neuronas piramidales de la PFC. En el caso de la hipofunción NMDA, la desinhibición de estas neuronas principales de la corteza lleva a un incremento de actividad Glu, proceso sólo mediado por AMPA-kainato. Sobre este concepto se basan las estrategias que pretenden incrementar la función de los receptores NMDA como la activación de receptores metabotrópicos de tipo 5 (mGluR5) localizados sobre las neuronas GABAérgicas. Otro camino en este mismo sentido sería la reducción de la transmisión excitatoria Glu en sinapsis claves de la PFC que contienen mGlu2 y mGlu3 en receptores presinápticos, agonistas de receptores mGluR5.

Agonistas de receptores mGluR5

Este tipo de receptores potencian la transmisión NMDA en las regiones del cerebro anterior, ya que los receptores NMDA interactúan físicamente con los mGluR5 en proteínas de andamiaje en interacciones mutuas (activación de la proteína fosfatasa calcineurina o una proteína kinasa). Por ello, se probaron dos tipos de potenciadores de los receptores GluR5:

• Los agonistas ortostéricos, que se fijan al sitio de *binding* del ligando agonista: no resultaron eficaces por su poca especificidad y debido al efecto adverso de todo agonista Glu, a más de dificultades PK.

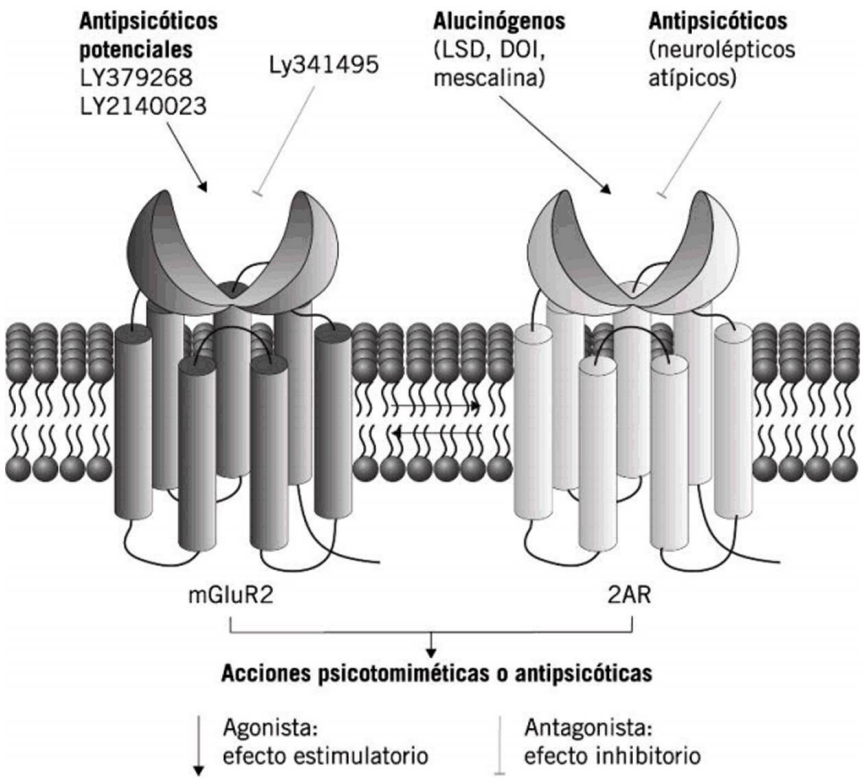
• Los agonistas alostéricos del receptor mGluR5, que se fijan a sitios alostéricos para activar el receptor o potenciar la acción del ligando endógeno (Glu).

Los moduladores alostéricos positivos (PAMs) de este receptor se fijan a las regiones de siete dominios transmembranales del receptor mGluR5 (figura 2) y no al dominio extracelular N-terminal donde se fija el Glu, lo que incrementa la sensibilidad del receptor a los agonistas ortostéricos, corriendo la curva D-R a la izquierda. La desensibilización del canal iónico característica de los agonistas ortostéricos no se presenta con los alostéricos, por lo que se enfoca el desarrollo de nuevos fármacos hacia ese tipo de agonistas (9).

Los compuestos hasta ahora sintetizados y estudiados como agonistas alostéricos (PAM´s) del mGluR5 poseen fuerte activi-

FIGURA 2

Interacción de receptores $mGLUR_2$ y 2AR en la generación de acciones alucinógenas o antipsicóticas.



Modificado de *Snyder, Nature 452, 38-39, 2008.*

dad en revertir, tanto la hiperactividad locomotora por anfetaminas, como la inhibición por prepulso (PPI) alterada por anfetaminas, ambos tests predictores de eficacia antipsicótica. También aumentan la plasticidad sináptica hipocampal (predictora de efectos cognitivos) y revierten efectos de los antagonistas NMDA en la CPF. Por ahora son solo intentos de desarrollar una droga con capacidad de actuar *in vivo*.

Agonistas del grupo II de mGluR

Los desarrollos de agonistas mGluR2 y mGluR3 se encuentran en estado más avanzado, y alcanzaron la fase II de investigación clínica como mejoradores tanto de los síntomas positivos como de los negativos en pacientes EQZ. Los desarrollos deberán ser ratificados y se presenta el inconveniente de que el compuesto es un agonista ortostérico y produce una fuerte tolerancia en algunos de los modelos animales, por lo que los ensayos deberán efectuarse a más largo plazo que las ocho semanas del trabajo de Patil en Rusia (8).

Se ha avanzado en caracterizar el receptor mGluR2, sugiriendo que es indispensable para la actividad del compuesto ensayado, y múltiples compuestos nuevos se sintetizan y ensayan como agonistas alostéricos de este subtipo del grupo II de los receptores glutamatérgicos, como los derivados del LY487379 (altamente selectivos como agonistas mGluR2) y potenciadores de la transmisión por agonistas glutamatérgicos sin actividad agonista directa, por lo que desplazan las curvas de D-R a la izquierda.

Estos PAMs selectivos del receptor mGluR2 representan un nuevo camino para el desarrollo de agentes antipsicóticos desprovistos de los efectos adversos asociados con las drogas AP´s actualmente en uso.

Desinhibición de las células piramidales

En las células piramidales, los potenciales excitatorios postsinápticos (EPSP) son primariamente generados a través de canales AMPA. Los canales NMDA en estas células piramidales cumplen un papel fundamental en el aprendizaje. Entonces, ¿por qué el antagonismo NMDA tiene tantos efectos sobre procesos mentales no relacionados con el aprendizaje? La respuesta es que los canales NMDA son fundamentales en la generación de EPSP en las interneuronas GABAérgicas. La inhibición aguda de estos canales resulta en una menor inhibición GABAérgica sobre las células piramidales.

Este fenómeno de "inhibición de la inhibición" o desinhibición se traduce en una mayor activación de las neuronas glutamatérgicas con mayor síntesis y liberación de glutamato, que solo se vehiculiza vía AMPA/kainato por la hipofunción NMDA. Los mayores EPSP's generados por NMDA se producen en las neuronas GABAérgicas candelabro y *basket*, que median la inhibición retrógrada y que guardan relación con la actividad EEG de la banda gamma (30-100 Hz).

Si la salida de las interneuronas es reducida por los antagonistas NMDA, la actividad de las células piramidales debe incrementarse, lo que se demuestra por métodos electrofisiológicos en roedores y por métodos imagenológicos y mediciones de metabolitos de glutamato en humanos (10, 11). La prolongada hiperactividad de las células piramidales puede, a su vez, generar consecuencias no deseadas como la edematización de las mismas y la aparición de signos de estrés. En conjunto, todos estos datos indican que el antagonismo NMDA produce su mayor efecto vía desinhibición de las células piramidales.

Estos datos indican que el antagonismo NMDA produce síntomas del tipo esquizofrénico a través de la desinhibición de las células piramidales. Si esta desinhibición ocurre en la EQZ, debería producirse un incremento en la actividad metabólica del cerebro. Esto ha sido observado por métodos imagenológicos y el incremento de actividad guarda relación con la seriedad de la signosintomatología y es predictiva de anormalidades cognitivas.

Interacción de receptores 5HT2A y mGluR2

Los llamados "neurolépticos típicos" actúan predominantemente por bloqueo de receptores D2. Los APs atípicos o "neurolépticos atípicos" también bloquean un subtipo de receptores serotonérgicos, los $5HT_{2A}$ o 2AR. A fines de 2007 se publicó un promisorio ensayo clínico controlado contra placebo y olanzapina, de una droga agonista de receptores glutamatérgicos de tipo 2 (mGluR2), el compuesto LY 2140023, que parece tener similar eficacia a los APs atípicos, según el trabajo realizado en Rusia por Patil y colaboradores (8).

En el trabajo publicado por González-Maeso y colaboradores (12) se demuestra una interacción molecular directa entre 2AR y mGluR2 y los efectos funcionales de la citada interacción.

Los alucinógenos como el LSD, la psilocibina y la dimetiltriptamina poseen similitud estructural con la serotonina, conduciendo al concepto de "hipótesis serotonérgica" de la psicosis. Si bien los alucinógenos feniletilamínicos como la mescalina, metoxianfetamina (como el DOI), no son indolaminas, su conformación nativa es semejante a la de la serotonina y generan estados psicóticos del tipo LSD. Por otra parte, los agentes que bloquean el subtipo NMDA de los receptores ionotrópicos al Glu como la fenciclidina (polvo de ángel) imitan los síntomas de la esquizofrenia mejor que cualquier otra droga psicotomimética.

Dada las similares acciones terapéuticas de los antagonistas 2AR y los agonistas mGluR2, los autores mencionados (12) demuestran que ambos receptores, acoplados a proteínas G diferentes, forman complejos funcionalmente relevantes, demostrando que los agonistas de receptores mGluR2 incrementan la afinidad de los alucinógenos por su sitio de fijación 2AR y que los agonistas 2AR disminuyen la afinidad de los agonistas mGluR2 (Figura 2) por su receptor.

Estudios *post mórtem* de cerebros de esquizofrénicos revelan:

- Número aumentado de receptores 2AR.
- Número disminuido de receptores mGluR2.

González-Maeso y colaboradores (12) demuestran interacciones físicas (en las proteínas de andamiaje de las estructuras postsinápticas), fisiológicas y farmacológicas entre estos receptores que conforman un complejo molecular y que la activación de mGluR2 suprime los efectos de los alucinógenos sobre la señalización intracelular.

Dada la similitud de los efectos neuropsicológicos de los alucinógenos con los de la psicosis esquizofrénica, condiciones en las que se altera el procesamiento sensorial cortical, se demuestra que la densidad de estos receptores en la corteza somatosensorial se altera en sujetos esquizofrénicos, con niveles aumentados de los 2AR y disminuidos de mGluR2, lo cual predispone al cerebro esquizofrénico a un patrón "alucinógeno" de señalización. La menor densidad de los componentes del complejo 2AR-mGluR2 que se observa en pacientes añosos guardaría relación con la disminución de alucinaciones e ideación delirante que

se observa en los ancianos esquizofrénicos y que estos complejos que integran la señalización glutamatérgica y serotonérgica intervendrían en las funciones de *gating* sensorial alteradas en las psicosis. Estos hallazgos tienden a unificar las hipótesis serotonérgicas y glutamatérgicas de la esquizofrenia (13).

Mediante el uso de modernas técnicas para medir el flujo cerebral con gran resolución espacial, se ha detectado un elevado flujo sanguíneo en el hipocampo de pacientes esquizofrénicos y, en particular, en la región CA1. Este incremento mostró una fuerte correlación con la sintomatología psicótica, en especial con la ideación delirante.

La desinhibición generada por los antagonistas NMDA es sólo parcial, ya que persiste la excitación de las interneuronas a través de receptores AMPA, lo que explica la falta de aparición de actividad de tipo epiléptica que acompañaría a una completa desinhibición. Existe, sin embargo, una asociación entre EQZ y epilepsia, lo que se demuestra por:

- Efecto símil epilepsia en EEG de los antagonistas NMDA.
- Riesgo incrementado de EQZ en epilépticos.
- La epilepsia del lóbulo temporal produce síntomas de tipo esquizofrénico.

El efecto inhibitorio sobre las interneuronas GABAérgicas de los antagonistas NMDA presenta variabilidad regional en cuanto al grado de sensibilidad de las interneuronas, siendo mayormente afectadas la corteza entorrinal (en mayor grado que el hipocampo) y la región talámica (lo que acompaña a la apertura de su función de filtro de los ingresos sensoriales).

Dado que la actividad sumada de las interneuronas de alta frecuencia de disparo ejercen un control de retroalimentación negativa sobre el disparo generalizado de las neuronas piramidales, eso lleva a una función de tipo homeostático, adecuando continuadamente la mayor o menor salida de un "sistema" en función de las necesidades emergentes del procesamiento en redes. La aplicación aguda de un antagonista NMDA lleva a una interferencia con esta función homeostática, ya que reduce la ganancia de la retroalimentación negativa.

A ello debe sumarse un efecto de curso temporal lento, ya que el tratamiento por varios días con antagonistas NMDA lleva a una reducción de la GAD67 y el ARN mensajero de la parvalbúmina, lo que debe seguramente reducir el GABA y su efecto inhibitorio. Esto se observa también en otros modelos de EQZ con registros electrofisiológicos de células piramidales que muestran inhibición evocada reducida y disminución de amplitud de potenciales postsinápticos inhibitorios (potenciales miniatura).

En cultivos celulares de células piramidales e interneuronas se puede demostrar fácilmente, en un modelo simple, el efecto de los antagonistas de receptores NMDA sobre la reducción de la GAD67, indicando que el mismo se origina en un mecanismo de circuitos locales, que la reducción de la GAD67 solo ocurre en las células parvalbúmina positivas, sin muerte celular, que el bloqueo del receptor NR2A está involucrado y que los cambios en los niveles de proteínas son consecutivos al ingreso de Ca^{2+} y la intervención de la NADPH-oxidasa (Nox) (14).

Dado que la propia parvalbúmina cumple la función homeostática como *buffer* del Ca^{2+}, la reducción de esta proteína, que ocurre tanto en la EQZ como en el efecto a

largo plazo de los antagonistas NMDA llevaría, tanto en la descarga sincrónica de GABA como la que sigue durante bastante tiempo luego del potencial de acción (con liberación retardada de GABA producida por la "cola" de la elevación de Ca^{2+} intracelular), a una disminución de la salida inhibitoria de las interneuronas. En esta función homeostática, los canales NMDA funcionarían como "sensores" de la actividad de las células piramidales y la ejercerían a través de la GAD67 y la parvalbúmina. Si el sensor funciona mal, la interneurona sintetiza menos GABA y parvalbúmina en un intento de llevar la actividad de la célula piramidal a su nivel correcto que, en este contexto, resulta inadecuado generando una sobreactividad de las células piramidales.

Estado hiperdopaminérgico

Este estado es característico de la EQZ y puede ser una de las consecuencias de la hipofunción NMDA (15). Los antagonistas de los receptores NMDA estimulan la liberación de DA en modelos animales y en humanos. Así, en sujetos esquizofrénicos se han encontrado anormalidades en procesos sensoriales mediados por la corteza sensorial y en funciones de alto nivel, como la memoria de trabajo en la CPF. Parece ser que la desinhibición en la región hipocampal desempeñaría un papel especial en la estimulación del estado hiperdopaminérgico y la psicosis consecuente, por lo que se ha implicado a esta región con la EQZ y en formas de psicosis no esquizofrénica.

La activación artificial del subículum, estructura de salida de los circuitos trisinápticos del hipocampo, es "suficiente" para incrementar la población de neuronas dopaminérgicas activas en el área tegmental ventral (VTA) y liberar dopamina. En un modelo animal de EQZ, en el cual se reducen las interneuronas en el hipocampo por administración de un mitógeno en la fase tardía de la gestación, los animales presentan:

- una elevada actividad en el VTA,
- hiperrespuesta a anfetamina en adultos.

Estos efectos son revertidos al desactivar el subículum, lo que indica que la región hipocampal es necesaria para producir el estado hiperdopaminérgico (16).

Las células del VTA proyectan al hipocampo e intervienen en la consolidación de la potenciación de largo plazo (LTP) y la entrada de información en memorias de largo plazo. La DA produce un efecto neto de desinhibición y, en pacientes esquizofrénicos, la señal de RNMf muestra falencias en la habituación ante la presentación repetida de un estímulo (caras emocionales): todo es novedoso, lo que muestra que el filtrado de los estímulos sensoriales es deficiente y, por ende, el procesamiento sensorial resulta sobrecargado.

La desinhibición de las células piramidales por las interneuronas de alta frecuencia de descarga está también involucrada en la generación de las oscilaciones gamma y hay buenas razones para creer que las anormalidades de esta oscilación contribuyen con algunos de los síntomas de EQZ.

Las oscilaciones gamma (30-100 Hz) se detectan en potenciales de campo y en el EEG, reflejando la descarga sincronizada de grupos de células piramidales. En la EQZ hay una reducción de oscilaciones gamma, que está correlacionada con la gravedad de los síntomas negativos. La reducción se presenta en tareas que no requieren atención y puede ser observada en pacientes no medicados. Los antagonistas de receptores NMDA las reducen y esto se puede constatar en *slices* de corteza entorrinal.

En el hipocampo, el *knock-out* génico de GluR1 o GluR4 en las interneuronas parvalbúmina, al reducir la inhibición por retroalimentación sobre las interneuronas GABAérgicas, conduce a una reducción del poder de las ondas gamma, acompañado de déficits en tareas de memoria hipocampal. Dado que el código neural organizado por las oscilaciones gamma es crítico para la comunicación entre estructuras cerebrales, las anormalidades en el ritmo gamma deben interferir en procesos cognitivos.

Inervación colinérgica

Los receptores nicotínicos de tipo α_7 (pentámero homomérico) se concentran en las interneuronas, pueden despolarizarlas y aumentar la liberación de GABA. A esto se suma la inhibición presináptica de sinapsis inhibitorias sobre las interneuronas. A través de estas acciones sinérgicas la nicotina puede:

- Aumentar la excitación de interneuronas y el *output* inhibitorio
- Incrementar las oscilaciones gamma, dependientes de la función de las interneuronas.

Genes de riesgo

Corresponde analizar cómo la interacción de múltiples genes converge en la hipofunción de receptores NMDA. Por ejemplo, la mutación GAD67 también reduce la liberación de GABA.

Muchos de los genes que han sido identificados como factores de riesgo para EQZ se relacionan con la transmisión glutamatérgica y esta asociación es sustancialmente mayor que la aleatoria.

Entre ellos se encuentran:

1) DAOA: también llamado G72, es un gen que codifica para una proteína activadora de DAAO, la enzima que cataboliza la D-serina (un coagonista glutamatérgico) en receptores NMDA.

2) DAAO: la enzima que cataboliza D-serina. Se encontraron elevados niveles en el hipocampo en muestras *post mórtem* de pacientes esquizofrénicos en correlación con la duración de la enfermedad.

3) Serina-racemasa: convierte L-serina en D-serina y un polimorfismo en la posición 5' de la región promotora fue vinculado a la EQZ. La PICK1, proteína que interactúa con la serina racemasa, fue identificada como factor de riesgo para EQZ.

4) GRM3: codifica para mGluR3 para el cual el N acetil aspartil glutamato es un poderoso agonista.

5) DTNP1: el gen de la disbindina es un promisorio gen de riesgo para EQZ. Interviene en la formación del complejo trimérico de exocitosis y modula la liberación vesicular de Glu. Se asocia inversamente con la habilidad cognitiva y función premórbida deficiente observadas en la EQZ.

6) NRG1: gen de la neurregulina, componente de la señalización ErbB. La reducción de la neurregulina presináptica acompaña la hipofunción NMDA, aunque también la nicotínica y GABAérgica.

7) GAD1: gen de la GAD67. Polimorfismos en este gen se asocian con el inicio juvenil de la EQZ y pérdida de sustancia gris cortical.

8) CHNRA7: gen del receptor α_7 en interneuronas GABA. Conduce a la desinhibición de las células piramidales. Guarda relación con la disfunción de filtro (*gating*) asociada con EQZ.

Remodelación de la cromatina inducida por valproato y efecto de antipsicóticos (17)

El déficit de la función GABAérgica del cerebro en la esquizofrenia fue relacionado con una *down regulation* de varios genes

GABAérgicos, entre ellos la decarboxilasa del ácido glutámico de 67 kD (GAD 67), y la reelina. La *down regulation* podría subyacer a los mecanismos patogénicos de la compleja sintomatología de la enfermedad esquizofrénica:

- síntomas psicóticos positivos como las alucinaciones, las ideaciones delirantes y los trastornos del pensamiento,
- síntomas negativos como la anhedonia,
- síntomas cognitivos como las disfunciones de la atención, de la ejecución y de la memoria.

En la corteza prefrontal y en los ganglios basales (GB), en las neuronas GABAérgicas de los pacientes esquizofrénicos se detecta un incremento de la DNA metiltransferasa1 (DNAMT1), lo que produce la hipermetilación de determinados promotores génicos en estas neuronas (17). Distintas poblaciones de interneuronas GABAérgicas corticales (horizontales, doble penacho) o hipocampales (Martinotti) que expresan reelina hacen blanco en las espinas dendríticas de las neuronas piramidales. En la figura 3a se muestra la reelina segregada por sujetos normales a través de un proceso constitutivo. Se trata de una proteína grande de 400 kD, sintetizada en alta proporción por las neuronas de las capas corticales I y II en el hipocampo, el núcleo caudado y el putamen, y segregada a la matriz extracelular, donde se adhiere a las densidades postsinápticas de las espinas dendríticas y a sus tallos en receptores específicos (apolipoproteína E2, lipoproteínas de muy baja densidad e integrina). Sus funciones tienden a modular la síntesis de proteínas dendríticas involucradas en:

- La formación de espinas dendríticas.
- La maduración de las espinas.
- La regulación de la estructura y la función de los receptores glutamatérgicos.

En la figura 3b, la reducida señalización por GAD67 y reelina es causante de un menor número de espinas dendríticas y receptores glutamatérgicos en la corteza prefrontal del esquizofrénico.

Este déficit GABAérgico también dispara el incremento postsináptico de subunidades α_5 y α_2 del receptor GABA en las neuronas piramidales de la CPF del esquizofrénico. No solo la GAD se encuentra *down regulada*, también lo hacen los ARNm de:

- El transportador de membrana del GABA.
- La subunidad NR2A del receptor NMDA.
- La somatostatina.
- La parvalbúmina.
- Subunidades $\alpha_4\beta_2$ y α_7 del nAchR (receptor nicotínico colinérgico).

No hay reducciones en el número de neuronas GABA, ya que la expresión del GAD65 no se encuentra afectada en la esquizofrenia.

La DNMI-1 es uno de los miembros de una familia de enzimas que catalizan la transferencia de grupos metilo a los promotores de ADN con la fijación de proteínas metil CpG, como la MeCP2, DNMTs y HDAc. Todo ello resulta en la formación de complejos represores y de estructuras compactas de la cromatina en la vecindad de los sitios de inicio del ARN, bloqueando la expresión de la unidad transcripcional.

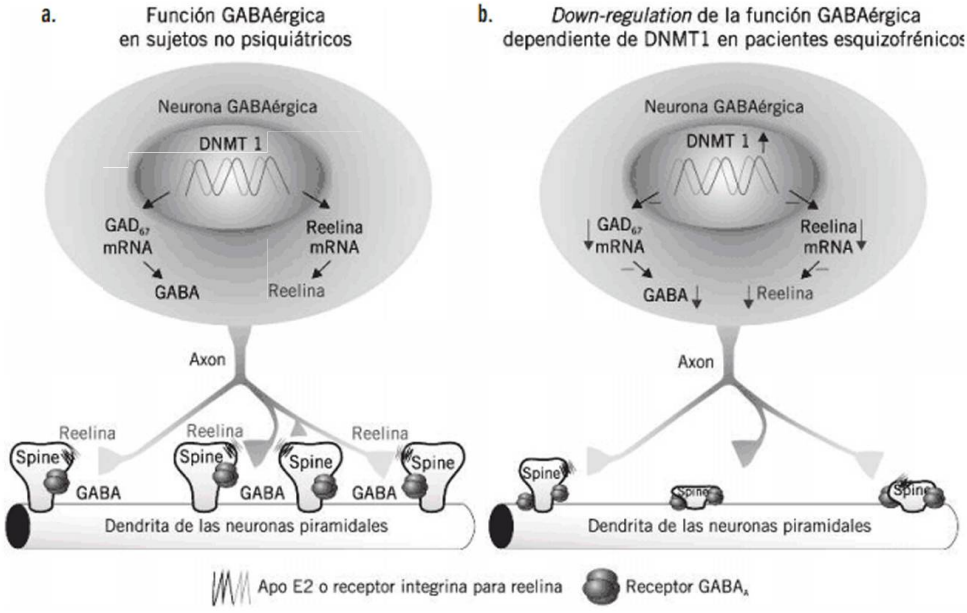
Estos conforman mecanismos epigenéticos de modulación de la expresión génica sobre las huellas dactilares de la herencia genética.

Una revisión muy completa de la regulación epigenética puede consultarse en Nestler y colaboradores (18).

Los agonistas de receptores nACHr como la nicotina y un agonista específico $\alpha_4\beta_2$ (el

FIGURA 3

Distintas poblaciones de interneuronas GABAérgicas corticales (horizontales, doble penacho) o hipocampales (Martinotti) que expresan reelina hacen blanco en las espinas dendríticas de las neuronas piramidales.
a: sujetos normales. b: sujetos esquizofrénicos.



Modificado de *Guidotti et al., Trends Pharmacol. Sci. 2009; 30(2): 55-60.*

A-85380), *down* regulan la DNMT1 en la CPF y el hipocampo (interneuronas GABAérgicas) en ratones, lo que reduce la metilación del promotor de la enzima GAD67 y aumenta sus niveles. Esto explicaría que el abuso de nicotina en pacientes esquizofrénicos puede ser considerado como un intento de automedicación para reducir las consecuencias cognitivas de la sobreexpresión de DNMT1 en las neuronas GABAérgicas corticales (18).

El valproato (VPA) administrado a ratones en dosis comparables a las usadas en clínica aumenta la acetilación H3Lys9 o H3Lys14 de las colas de la histona en los nucleosomas de los promotores de reelina y GAD67, lo que promueve drásticamente su desmetilación.

Debido a los informes sobre los beneficios sintomáticos por la combinación de APs y VPA, se estudió la hipermetilación de los promotores de la reelina y GAD67 en la corteza frontal y en el estriado de ratones tratados por 7 días con metionina. La hipermetilación fue revertida de manera dosis-dependiente por clozapina (CLZ) o sulpirida (SULP), no por haloperidol (HAL) u olanzapina (OLZ), con o sin VPA. El VPA potenció sinérgicamente los efectos de los APs mencionados antes en una proporción de 3 veces más, tanto en la desmetilación del ADN como en la acetilación de la histona.

Al parecer la CLZ o la SULP activan una desmetilación del ADN, lo que es potencia-

do por VPA (17). Los autores sugieren que este tratamiento "epigenético-neuroléptico" cambiaría el énfasis de las drogas actuantes sólo sobre los mecanismos dopaminérgicos o de otros neurotransmisores por la corrección de trastornos en la remodelación de la cromatina presentes en pacientes esquizofrénicos.

Estudios neuroimagenológicos en EQZ

Técnicas de PET y SPECT muestran en EQZ un incremento presináptico de la DA estriatal, tanto en su síntesis como en el almacenamiento (19). También se detecta un aumento de la liberación estriatal de DA luego de la administración de anfetamina. El incremento de receptores D2 en el estriado es modesto. Kandel relaciona el incremento de receptores D2 estriatales con la *down regulation* D1 en la CPF en modelos animales (20).

Los estudios de neuroimágenes (21) proveen soporte al modelo de hipofunción del receptor NMDA:

- En SPECT se detecta fijación reducida al receptor NMDA en el hipocampo de esquizofrénicos.
- Estudios de RMS (resonancia magnética espectroscópica) muestran niveles elevados de glutamina, un marcador de la liberación de glutamato en la corteza frontal medial de pacientes en el primer episodio de la EQZ y en adolescentes con alto riesgo de padecer el trastorno. En la EQZ crónica los datos muestran, por el contrario, una disminución de glutamina en la corteza cingulada anterior (CCA), la que sugiere que la disfunción glutamatérgica parece diferir entre los estadios precoces y tardíos de la enfermedad (21).

Estudios de RMS y RNMf indican que la administración de ketamina se asocia con un aumento de los niveles de glutamina en la CCA y una activación aumentada de las cortezas prefrontal y cingulada anterior (RNMf).

En personas con síntomas prodrómicos o con alto riesgo de desarrollar EQZ se observan anormalidades en la función de PFC y CCA con niveles aumentados de DA que son similares a los observados en esquizofrénicos, indicando que los estudios neuroimagenológicos podrían ayudar a detectar las fases iniciales de la enfermedad y, eventualmente, a diseñar estrategias preventivas en este subgrupo.

Los estudios con PET y SPECT muestran que los beneficios del tratamiento con antipsicóticos se alcanzan con una ocupación del 70% de los receptores estriatales y que los niveles más altos de ocupación no mejoran la eficacia y sí aumentan los efectos adversos. La clozapina es efectiva en niveles menores de ocupación D2 (quizás por su mayor afinidad D4 o sobre otros receptores), a lo que se atribuye la menor incidencia de efectos extrapiramidales (EPS).

Otros estudios indican que la clozapina y los AP's con baja incidencia de EPS se fijan preferentemente a receptores D2 de la corteza temporal más que al estriado. Dentro del estriado, se fija a las regiones no involucradas en el procesamiento motor, lo cual explicaría el menor EPS.

En estudios imagenológicos bajo pruebas cognitivas se observa mayor actividad funcional y de flujo sanguíneo con AP's atípicos en regiones corticales y con típicos en las regiones estriatales, lo que se asocia con mejorías cognitivas para los atípicos y mayores efectos extrapiramidales para los típicos.

Algunos de los hallazgos imagenológicos muestran reducciones longitudinales del

volumen cortical (temporal y cingulada) en la fase prodrómica antes del primer episodio, indicando la actividad de un proceso neurodegenerativo activo en esta fase, lo que concuerda con recientes evidencias (dos ensayos clínicos controlados) de que la administración de AP's en sujetos con síntomas prodrómicos reduce el riesgo de desarrollar EQZ en períodos ulteriores.

Conclusiones

Desde el advenimiento de la hipótesis dopaminérgica en la EQZ (A. Carlsson en la década de 1960), tanto en lo referente a la acción antipsicótica de los neurolépticos como a la explicación de la fenomenología psicótica en sus distintas expresiones sintomáticas, es Kapur quien formula la idea de las "saliencias aberrantes" de los eventos ambientales o de representaciones internas (22), otorgando un papel clave al estado hiperdopaminérgico desregulado en esta asignación de "saliencias que atrapan a la mente", tanto en las ideas delirantes (como esfuerzo cognitivo del paciente para darle sentido a la saliencia aberrante de sus experiencias), como a las alucinaciones en el caso de las representaciones internas. Así, los antipsicóticos atenúan la saliencia de estas experiencias anormales, permitiendo un cierto proceso de "resolución psicológica". Cuando el tratamiento antipsicótico se discontinúa, la alteración neuroquímica (solo en su aspecto dopaminérgico) retorna, por lo que vuelven las ideas y experiencias dormidas y estas nuevamente se revisten de saliencias aberrantes y la patología retorna con sus mismos contenidos conceptuales en los delirios o perceptuales en las alucinaciones.

La hipótesis presentada en esta revisión por Lisman y McGuire (1, 23) está centrada en la correlación temporal y espacial de una desregulación glutamatérgica (con hiperglutamatergia presináptica), acompañada de hipofunción NMDA, por lo que la liberación aumentada del neurotransmisor excitatorio se vehiculiza solamente vía receptores AMPA y kainato y el subsiguiente incremento de la señalización intracelular por Ca^{2+}, acompañado de fenómenos de excitotoxicidad.

Esto, sucesiva y simultáneamente, desregula el funcionamiento de interneuronas GABAérgicas de alta frecuencia de disparo, que alteran las oscilaciones de la banda gamma del EEG (y sus consecuencias en la memoria de trabajo y otras funciones cognitivas) y la desregulación dopaminérgica subsiguiente (a punto de origen hipocampal) que, junto a la también alterada neurotransmisión colinérgica (originada en los núcleos del *septum* medial), terminan generando la totalidad de la sintomatología del paciente esquizofrénico. Por ello, las drogas que tienden a disminuir la liberación presináptica de glutamato (como los agonistas metabotrópicos 2/3 y quizás la lamotrigina) o a mejorar la neurotransmisión NMDA (como la d-serina) poseen también propiedades antipsicóticas *per se* o coadyuvando a los antipsicóticos de base dopaminérgica o dopaminérgica/serotonérgica).

Esto permite no solo conciliar lo neurobiológico con lo clínico (*consilience*), sino también avanzar en una mejor aproximación a la terapéutica del paciente esquizofrénico junto a la necesaria sinergia entre las terapias psicológicas y farmacológicas cuyo valor en la evolución y el pronóstico de estos pacientes es resaltada día a día en la bibliografía científica.

Lisman puntualiza la reversión (en modelos animales) de la hipofunción GABAérgica al corregirse la disfunción glutamatérgica,

por lo cual se piensa en la interesante posibilidad de corregir un trastorno de base neurodegenerativo que es continuo y que no solo afecta las fases tempranas del neurodesarrollo. A su vez, la corrección temprana de estas anomalías permitiría reducir la incidencia de esta enfermedad y de sus consecuencias devastadoras para el individuo y su entorno social.

Los circuitos involucrados por el grupo de Grace en esta revisión integran las neurotransmisiones:

- Glutamatérgica.
- GABAérgica.
- Dopaminérgica.
- Colinérgica.

Es un marco integrador sistémico en que también se involucran factores de riesgo genético para intentar demostrar sus acciones sinérgicas dentro del circuito y generar una aproximación desde la neurociencia de sistemas. Se intenta desarrollar estrategias de distinto orden para comprender a la EQZ como enfermedad que produce sus consecuencias devastadoras a través de la acción sinérgica de genes y diversos neurotransmisores integrados en circuitos de procesamiento que operan en complejas dinámicas de tipo no lineal.

Referencias bibliográficas

1. Lisman JE, Coyle JT, Green RW, Javitt DC, Benes FM, Heckers S, et al. Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. Trends Neurosci. 2008;31(5):234-242.

2. Perry TL, Kish SJ, Buchanan J, Hansen S. γ-Aminobutyric-acid deficiency in brain of schizophrenic patients. Lancet 1979;1(8110):237–239.

3. Guidotti A, Auta J, Davis JM, Di-Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson DR, et al. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. Arch. Gen. Psychiatry 2000;57(11):1061–1069.

4. Parwani A, Weiler MA, Blaxton TA, Warfel D, Hardin M, Frey K. et al. The effects of a subanesthetic dose of ketamine on verbal memory in normal volunteers. Psychopharmacology (Berl.) 2005;183(3):265–274.

5. Ballard TM, Pauly-Evers M, Higgins GA, Ouagazzal AM, Mutel V, Borroni E. et al. Severe impairment of NMDA receptor function in mice carrying targeted point mutations in the glycine binding site results in drug-resistant nonhabituating hyperactivity. J. Neurosci. 2002;22(15):6713–6723.

6. Sumiyoshi T, Anil AE, Jin D, Jayathilake K, Lee M, Meltzer HY. Plasma glycine and serine levels in schizophrenia compared to normal controls and major depression: relation to negative symptoms. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2004;7(1):1–8.

7. Choi YB, Lipton SA. Redox modulation of the NMDA receptor. Cell. Mol. Life Sci. 2000;57(11):1535–1541.

8. Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, et al. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. Nat. Med. 2007;13(9):1102–1107.

9. Conn PJ, Lindsley CW, Jones CK. Activation of metabotropic glutamate receptors as a novel approach for the treatment of schizophrenia. Trends Pharmacol Sci 2009;30(1):25-31.

10. Jackson ME, Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces concomitant firing rate potentiation and burst activity reduction in the prefrontal cortex. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 2004;101(22):8467–8472.

11. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. J. Neurosci. 1997;17(8):2921–2927.

12. González-Maeso J, Ang RL, Yuen T, Chan P, Weisstaub NV, López-Giménez JF. et al. Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. Nature 2008; 452(6): 93-97.

13. González-Maeso J, Sealfon SC. Psychedelics and schizophrenia. Trends Neurosci. 2009;32(4):225-32.

14. Goldberg JH, Yuste R, Tamas G. Ca2+ imaging of mouse neocortical interneurone dendrites: contribution of Ca2+-permeable AMPA and NMDA receptors to subthreshold Ca2+ dynamics. J. Physiol. 2003;551(Pt 1):67–78.

15. Carlsson M, Carlsson A. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia—implications for schizophrenia and Parkinson's disease. Trends Neurosci. 1990;13(7):272–276.

16. Lodge DJ, Grace AA. Aberrant hippocampal activity underlies the dopamine dysregulation in an animal model of schizophrenia. J. Neurosci. 2007;27(42):11424–11430.

17. Guidotti A, Dong E, Kundacovic M, Satta R, Grayson D, Costa E. Characterization of the action of antipsychotic subtypes on valproate-induced chromatin remodeling. Trends Pharmacol. Sci. 2009;30(2):55-60.

18. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. Nat Rev Neurosci. 2007;8(5):355-67.

19. McGowan S, Lawrence AD, Sales T, Quested D, Grasby P. Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a positron emission tomographic [18F] fluorodopa study. Arch. Gen. Psychiatry 2004;61(2):134–142.

20. Huang YY, Kandel ER. D1/D5 receptor agonists induce a protein synthesis-dependent late potentiation in the CA1 region of the hippocampus. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 1995;92(7):2446-2450.

21. McGuire P, Howes OD, Stone J, Fusar-Poli P. Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosis and drug discovery. Trends Pharmacol. Sci. 2008;29(2):91-98.

22. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. Am. J. Psychiatry 2003;160(1):13-23.

6

Alteraciones de la corteza prefrontal en la esquizofrenia

Guillermo Joaquín Hönig

Resumen

La corteza prefrontal (CPF) y, específicamente la corteza prefrontal dorsolateral, es una corteza de asociación heteromodal, particular y selectivamente alterada en la esquizofrenia. La corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) presenta disminución selectiva de su conectividad sináptica, con reducción del neuropilo y del tamaño de los somas neuronales, con aumento de la densidad neuronal. Hay disminución de las aferencias provenientes del ATV en las capas medias y de las provenientes del NDM del tálamo en las medias y profundas, con reducción del volumen del mismo.

Las alteraciones se agravan con el podado fisiológico en la adolescencia, produciendo fallas en los circuitos corticotalámicos, córtico-estrio-tálamo-corticales y córtico-tálamo-cerebelares, con fallas en la regulación del filtro talámico y estados de hiperdopaminergia subcortical secundaria, relacionados con los síntomas positivos de la enfermedad.

Esta revisión será presentada en tres partes. En la primera parte del trabajo se desarrollarán las alteraciones cognitivas descriptas en la esquizofrenia, específicamente la memoria de trabajo, sus relaciones con la CPF, y su relación con las alteraciones en la integridad de los circuitos en la esquizofrenia. En la segunda parte se tratará sobre la circuitería de la corteza prefrontal, sobre todo la corteza prefrontal dorsolateral, su disposición laminar, sus tipos celulares y sus alteraciones en la esquizofrenia; y en la tercera parte, se abordará la importancia de la neurotransmisión dopaminérgica en la neurofisiopatología de la CPF en la esquizofrenia.

Introducción

La comprensión de los procesos patofisiológicos de la esquizofrenia ha seguido los últimos descubrimientos en ciencias básicas de los últimos 50 años. Esto se pone en evidencia con los avances en relación a la plasticidad y al desarrollo de la corteza prefrontal (CPF) y la importancia de los circuitos intrínsecos prefrontales y la distribución prefrontocéntrica de las conexiones en la patología de la esquizofrenia (1, 2, 3, 4).

Líneas convergentes de evidencia dan a entender que los circuitos neuronales que

involucran a la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) estarían alterados en el trastorno esquizofrénico. Los estudios de la fisiopatología de la esquizofrenia derivan en gran parte del estudio del síndrome clínico. El número y la diversidad de las características clínicas de la enfermedad hacen este acercamiento de enormes proporciones. Las alteraciones cognitivas podrían ser consideradas como el nudo de las características de la enfermedad. Al menos algunos de los signos y síntomas de la enfermedad pueden ser considerados como secundarios a los trastornos cognitivos. Las alteraciones cognitivas pueden ser identificadas en la fase prodrómica de la enfermedad y aquellos que las presentan incrementan el riesgo para desarrollar el trastorno (5, 6, 7, 8, 9, 10). Los síntomas cognitivos aparecen en forma persistente durante el curso de la enfermedad. La gravedad del deterioro cognitivo podría ser el mejor predictor de los resultados a largo plazo para el trastorno. Algunos indicios permiten enfatizar que la disfunción en los circuitos neuronales provocarían las alteraciones de las funciones cognitivas (10).

La CPFD puede ser considerada el punto nodal para el análisis de los circuitos en la esquizofrenia. Los sujetos con esquizofrenia presentan un desempeño bajo en tareas cognitivas que involucran la memoria de trabajo o *working memory* (WM), que da cuenta de la habilidad para mantener en forma transitoria un material cognitivo, con el fin de conducirlo a una respuesta posterior. Cuando los sujetos esquizofrénicos intentan desempeñar tareas que involucran la memoria de trabajo, presentan alteraciones en la activación de la CPFDL.

Los primates, durante la adolescencia, exhiben un marcado pulido de los circuitos de la CPFD.

El número de sinapsis excitatorias en la CPFDL disminuye un 50% en la adolescencia, tanto en hombres como en monos. Cambios sustanciales ocurren en *inputs* excitatorios e inhibitorios, moduladores de las neuronas piramidales de la lámina 3 en su parte profunda en la CPFDL. La adolescencia también estaría asociada con cambios evidentes en marcadores pre y postsinápticos de la neurotransmisión GABA en el segmento inicial de la neurona piramidal; mientras que los marcadores 5HT (serotoninérgicos) en el segmento inicial de la neurona piramidal son estables (10, 11).

La especificidad de estos cambios laminares producidos aumentan la probabilidad de que estos circuitos estén preferencialmente afectados en la esquizofrenia. Desde la perspectiva del análisis cerebral regional, la CPF mostró una sutil disminución de su sustancia gris en numerosos estudios de imágenes estructurales en la esquizofrenia. Observaciones *post mórtem* indican que la CPFD podría estar disminuida entre un 3 y un 12%, aunque estos cambios no siempre son estadísticamente significativos. En algunos estudios de espectroscopía por emisión de positrones se indica que el N acetil aspartato (NAA), un marcador de integridad neuronal y axonal, está reducido en esta región. La magnitud de los cambios en el NAA en la CPF tiene correlato con el grado de alteración en la activación de otras regiones del cerebro durante tareas que involucran la memoria de trabajo, como la corteza cingulada anterior o la corteza parietal inferior. Esto aumenta las posibilidades de que las alteraciones neuronales en la CPF puedan explicar las variaciones funcionales en los circuitos que involucran la memoria de trabajo.

Otras líneas de investigación sugieren alteraciones en la conectividad sináptica en

la CPF en los esquizofrénicos. Habría una disminución de los fosfomonoésteres y un aumento en los fosfodiésteres medidos por espectroscopía usando P^{31} en la CPF, que ha sido interpretado como un incremento del clivaje de los fosfolípidos de membrana, como consecuencia de una disminución del número de sinapsis y/o de alteraciones en el agonismo del receptor D1 que involucra la proteína calcyon y el aumento de la hidrólisis del fosfoinositol (10, 12).

Mediante técnicas de *microarrays* para ADN se encontró que grupos de genes que regulan proteínas de la maquinaria secretoria presináptica estarían alterados. Se observó en la CPF de sujetos esquizofrénicos la reducción de los niveles de sinaptofisina, una proteína integral de membrana de las vesículas sinápticas. También fueron halladas alteraciones en otras proteínas presinápticas como la VAMP (10, 13).

Alteraciones cognitivas en la esquizofrenia y su relación con la corteza prefrontal

Sea cual fuere el grado de heterogeneidad de la cohorte para determinar qué es un caso de esquizofrenia, parte de la variabilidad en el curso de la enfermedad está determinada por la interacción del individuo afectado y un amplio despliegue de influencias interactivas personales, familiares y sociales (14, 15).

En la fase premórbida de la enfermedad, el grupo de personas que desarrollan esquizofrenia retrasaron hitos de adquisición en el desarrollo del habla, de sus habilidades motoras, y han tenido dificultades conductuales y bajo coeficiente intelectual si se los compara con personas que no desarrollan la enfermedad (3, 5, 6, 7, 8, 14).

Los signos premórbidos de la enfermedad son ampliamente variables y no puede ser identificado un simple "típico pródromo". Las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia podrían ser consecuencia de una sumatoria de factores de riesgo genéticos y medioambientales (o carencia de factores de protección medioambientales). Las anormalidades premórbidas, particularmente en los primeros años de vida, podrían ser conceptualizadas como marcadores de vulnerabilidad (3, 16, 17). Esto sería consistente con la hipótesis de múltiples factores que, en adición a factores genéticos y ambientales, conducirían a las manifestaciones premórbidas. Un daño ambiental y/o una tardía expresión genética en la vida serían necesarios para desarrollar totalmente el síndrome esquizofrénico. Con dependencia de la sumatoria de los daños tardíos, las manifestaciones tempranas podrían permanecer estables a través de la vida sin conllevar al desarrollo de patología y pueden evolucionar dentro de trastornos mentales leves como el espectro de los trastornos de personalidad esquizofrénicos, o bien, desarrollar una esquizofrenia (14, 18, 19).

Aunque muchos pacientes presentan múltiples episodios psicóticos en su vida y otros presentan síntomas psicóticos continuos en el curso de su enfermedad, no se evidencian cambios en su estado cognitivo y funcional. El deterioro notado al tiempo del primer episodio raramente se reduce. La vida independiente es, lamentablemente, una excepción en los pacientes con esquizofrenia (1).

Se ha notado que los pacientes ancianos con esquizofrenia que están institucionalizados, solo manifestaron una declinación de su funcionamiento cognitivo pasado el período premórbido, al mismo tiempo en que se desencadena el curso de su enfermedad. El tiempo de curso, la prevalencia y los correlatos de esta declinación no están

definitivamente establecidos. Un meta-análisis sugiere que los indicadores de rendimiento cognitivo son largamente estables en el tiempo. Un grupo de estudios de la Universidad del Monte Sinaí llevó adelante un seguimiento de más de 1.000 pacientes. Los pacientes fueron divididos en relación con su línea de base tomada del *Clinical Dementia Rating* (CDR). Los investigadores encontraron que los pacientes con síntomas positivos y negativos más graves muestran un riesgo más alto para presentar una declinación cognitiva. Los pacientes con mayor educación tendrían menos probabilidad de experimentar declinación cognitiva y funcional que los pacientes con bajos niveles de educación formal (1). Estos pacientes con síntomas positivos de intensidad moderada a grave, y con bajo nivel educacional formal, tendrían mayor deterioro que los pacientes con igual sintomatología positiva, pero con mayor nivel educacional (14, 20).

Asimismo, se observó una significativa interacción entre la influencia de la gravedad de los síntomas negativos y los niveles de educación y el riesgo de presentar deterioro cognitivo y funcional. Algunos tipos de deterioros cognitivos en la esquizofrenia no siempre están presentes, pero son características centrales y duraderas de la enfermedad (21).

Con el advenimiento de técnicas de imagen cerebral *in vivo*, la primera evidencia registrada fue que los ventrículos laterales cerebrales de los pacientes con esquizofrenia son más grandes que los de los controles en tomografías computadas. La segunda evidencia obtenida en imágenes cerebrales funcionales dan a entender que el flujo sanguíneo o el metabolismo en los pacientes esquizofrénicos estaba disminuido en el lóbulo frontal. Además de esto, mostraban un tipo de deterioro cognitivo caracterizado por resultados bajos en el *Winsconsin Card Sorting Test* (WCST), que está directamente relacionado con el deterioro de la activación funcional de la CPF y su flujo sanguíneo cerebral regional (20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28).

Los datos presentados arriba llevarían a pensar que la esquizofrenia involucra anormalidades estructurales y funcionales cerebrales, que son, en cierto sentido, primarias y que comprometen en diferente grado la función del lóbulo frontal. Desde esta perspectiva, la esquizofrenia puede ser vista como una enfermedad de la corteza en donde la disfunción del procesamiento de la información sería concomitante. Fueron planteados distintos puntos de vista contrastantes en relación al curso de las funciones cognitivas en la esquizofrenia. Uno de ellos sugiere que el déficit cognitivo empeora progresivamente con el curso de la enfermedad, este fue el punto de vista de Kraepelin en relación a lo que denominó demencia precoz. En sus primeras descripciones, Kraepelin relata que "la eficiencia mental siempre está disminuida en grado considerable. Los pacientes son distraídos, desatentos y no pueden sostener sus pensamientos en la mente" (21, 2, 29).

En general, después de un comienzo insidioso, las funciones intelectuales de los pacientes comienzan a decaer y las habilidades sociales empeoran. El otro punto de vista sugiere que el déficit cognitivo, una vez que se produce, permanece relativamente estable, esta noción sería consistente con la de "encefalopatía estática" (21, 2, 3, 20, 26).

Es claro que, una vez que las manifestaciones clínicas de la enfermedad se ponen en evidencia, se presenta una aguda declinación en las habilidades cognitivas de los

pacientes (21, 24). Esto no contradice que sutiles déficits premórbidos no existan en la mayoría de los pacientes. Goldstein y Zubin no encontraron pruebas de diferencias en el desempeño cognitivo entre pacientes jóvenes y ancianos con esquizofrenia (21). Heaton y colaboradores demostraron, en una gran muestra de esquizofrénicos gerontes no hospitalizados, una falta de diferencias significativas en el deterioro de su desempeño cognitivo comparados con gerontes sanos normales (21).

En general, los pacientes presentan una declinación aguda de sus habilidades cognitivas, incluso de su eficiencia intelectual general, que ocurre en el tiempo en que comienzan las manifestaciones clínicas de la enfermedad, 3 a 5 años; luego el deterioro se detiene y sobreviene un largo período en que las funciones cognitivas están deterioradas pero permanecen estables. Esta visión de la historia natural de la esquizofrenia sería consistente con la perspectiva de una alteración en el neurodesarrollo, en la cual una lesión prenatal permanece silente por años antes de manifestarse clínicamente (2, 3, 4, 21).

Habría un deterioro diferencial de las funciones cognitivas en la esquizofrenia, especialmente en los dominios relacionados con los sistemas frontal ejecutivo, atencional y de memoria medial temporal. Los pacientes esquizofrénicos presentan, en el dominio de la atención, dificultades en el tiempo de reacción y repetición, con una desproporcionada dificultad para inhibir tendencias sobreaprendidas (por ejemplo, leer la palabra en vez de decir el color en el *Stroop Test*). Esto los hace susceptibles a fallar o equivocarse más frecuentemente en condiciones de conflictividad cognitiva, pues son poco hábiles para usar adecuadamente la información del contexto. En relación a la memoria, en estudios con repetición en los que el paciente tiene que manifestar cuándo, por ejemplo, la letra A está en una palabra (nivel superficial) o tomar una decisión cuando esa palabra representa una cosa u objeto cotidiano (nivel profundo), el resultado de los pacientes es inferior al de los controles sanos; sin embargo, los pacientes muestran el mismo rendimiento que los sanos en la repetición en el nivel profundo (21).

Los pacientes con esquizofrenia responden de manera sistemática y correcta a una variedad de manipulaciones de blancos específicos de rememoración y de ortogonización (resistencia a la interferencia). Estos pacientes podrían tener un ligero deterioro en diferentes estaciones de procesamiento de memoria que, en adición o interacción, producen efectos de gran magnitud. Los problemas de memoria en la esquizofrenia no parecerían ser de vinculación o asociación (la capacidad para aprender asociaciones entre varios ítems y distinguir esos de otros que puedan ser similares). Esto tiene implicancias para aquellas premisas aberrantes de conciencia también llamadas asociaciones anormales o delirantes (21). A menudo se muestran incapaces o imposibilitados para ejercer alguna forma de control volitivo sobre el mantenimiento y la manipulación de la información básica. Tienen dificultades para formular planes, ponerlos en marcha y cambiar flexiblemente la estrategia una vez que ésta no es efectiva. Presentan inconvenientes para usar con eficiencia el *feed back* de información. Tienen dificultades cuando son interrumpidos; parecen olvidar lo que iban a seguir haciendo después de un corto período de interferencia (21, 27, 28).

Un constructo que intenta dar cuenta de

las fallas en el procesamiento de la información que aparecen en la esquizofrenia es el de la WM o memoria de trabajo, definida como un sistema de capacidad limitada para almacenar y manipular información por períodos cortos de tiempo (Baddeley, 1992) (28). Esta puede implicar no sólo el almacenamiento de información en periodos breves, sino el almacenamiento y procesamiento simultáneo de la información en un espacio con capacidad limitada de almacenamiento.

El sustrato neuronal de la WM fue examinado en numerosos estudios de imágenes, y fue relacionado con la actividad prefrontal y parietal y la corteza cingulada anterior.

Estudios de imágenes funcionales permitieron explorar si la disfunción selectiva de la CPDL puede explicar el deterioro de la WM, o si el deterioro depende de los efectos de la esquizofrenia sobre el sistema de WM completo. Para este propósito se utilizaron diseños paramétricos experimentales, donde los sujetos realizan pruebas con diferentes niveles de exigencia, lo que permite evaluar la relación entre la actividad cerebral regional y la *performance* en la prueba. Varios estudios que combinaron resonancia magnética funcional con diseño paramétrico indicaron que habría una correlación positiva entre la activación de la corteza prefrontal dorsolateral y la carga de información en el sistema de WM. Si la información resulta excesiva y sobrepasa la capacidad del sistema de la WM, disminuye la activación de la corteza prefrontal. En diversas investigaciones fueron utilizadas tareas de retrospección espacial (N-*back*) para estudiar pacientes esquizofrénicos; sin embargo, pocas han explorado aspectos paramétricos (28).

En la tarea de retrospección espacial (N-*back*) se coloca al sujeto frente a una pantalla que muestra cuatro puntos grandes rojos en un cuadrado, que indican los cuatro posibles lugares donde el estímulo (punto amarillo) puede aparecer. Los sujetos son instruidos para responder al estímulo presionando uno de cuatro botones con su pulgar derecho. El diseño de los botones se corresponde espacialmente con las cuatro posibles posiciones en las que el estímulo puede aparecer. Las respuestas pueden ser hechas directamente seguidas al estímulo (0-*back*) o con un retardo de un estímulo (1-*back*), dos (2-*back*) o tres estímulos (3-*back*). El intervalo interestímulo es de 2.8 s (28).

Callicott comparó pacientes esquizofrénicos seleccionados por su buen rendimiento con sujetos sanos sobre una limitada categoría de cargas en tareas de retrospección espacial (N-*back*) y encontró un incremento de la actividad de la corteza prefrontal parietal derecha y de la corteza cingulada anterior izquierda con una reducida deficiencia fisiológica, pero sin encontrar diferencias en la capacidad de la WM porque el rango testeado no incluyó una carga ante la cual la capacidad fuera excedida (28).

Mediante el uso de tareas verbales con N-*back* de tres cargas, Perlstein (2001) reportó que en pacientes esquizofrénicos la CPFDL derecha mostró una caída en la actividad en la carga más alta en relación con sujetos sanos, mientras que otras regiones se comportaban normalmente (28).

En otro estudio se aplicaron parámetros de resonancia magnética funcional diseñados con cuatro cargas de WM activando el sistema cerebral de la WM con una prueba de retrospección espacial, para examinar las relaciones entre la carga de la memoria de trabajo, el rendimiento funcional y la actividad cerebral en pacientes esquizofré-

nicos medicados con antipsicóticos atípicos comparados con pacientes sanos. A pesar del bajo rendimiento en los pacientes esquizofrénicos, la actividad aumentó normalmente en la CPFDL, en la corteza bilateral parietal inferior y en la corteza cingulada anterior, con una carga en aumento (28). En el nivel tres (3-*back*) la actividad cayó en la CFPDL en los esquizofrénicos comparados con los sanos, pero no cayó en las otras regiones. Estos resultados indicarían que el pico de activación del sistema WM es alcanzado con un procesamiento de carga menor en pacientes esquizofrénicos que en los controles sanos (28).

El rendimiento expresado en porcentaje de respuestas incorrectas u omitidas, mostró un rendimiento total reducido para los esquizofrénicos debido a una creciente disminución o pérdida de rendimiento con cada carga. El rendimiento se mostraba significativamente reducido tanto en el 1-*back*, en el 2-*back* como en el 3-*back*. Esta diferencia de rendimiento sería debida a respuestas erróneas y no a omisiones. En el 3-*back* la mitad de los esquizofrénicos cometió más del 65% de errores. La curva de actividad de carga difirió entre los pacientes y los controles sanos solo en la CPFDL izquierda y derecha, pero no en las otras regiones corticales. Solo en el 3-*back* apareció una significativa interacción entre la enfermedad y la carga donde los pacientes esquizofrénicos mostraron un decrecimiento de actividad en CPFDL bilateral. La activación cerebral en el sistema WM durante el 2-*back* en los esquizofrénicos fue estadísticamente indistinguible de la WM durante el 3-*back* en los controles sanos (28).

Esta disfunción selectiva de la CPFDL sería responsable de la capacidad reducida de la WM en la esquizofrenia. En los pacientes esquizofrénicos, la CPFDL izquierda y la derecha se comportaban como si la carga a la que era sometida la WM, frente a un estímulo dado, fuera mayor que en los controles, resultando en una curva de respuesta-carga desviada hacia la izquierda, lo que refleja una reducción en la capacidad de la WM en este grupo (28).

La activación de la corteza parietal y cingulada anterior no difirió entre los pacientes y los controles. Distintas funciones son atribuidas a las diferentes regiones. Se hipotetiza que la CPFDL coordina variadas manifestaciones de estímulos asociando temporalmente secuencias de piezas de información codificada. La corteza cingulada anterior ha sido vinculada con la monitorización y la evaluación del resultado de decisiones y acciones y podría estar involucrada en la selección de respuestas en conflicto (28).

A la corteza parietal se la vincula con la codificación y el procesamiento de aspectos de estímulos para agrupar la información codificada para un uso futuro. La evidencia de disfunción en la CPFDL es más fuerte en la esquizofrenia por las anormalidades estructurales y neuroquímicas halladas (28).

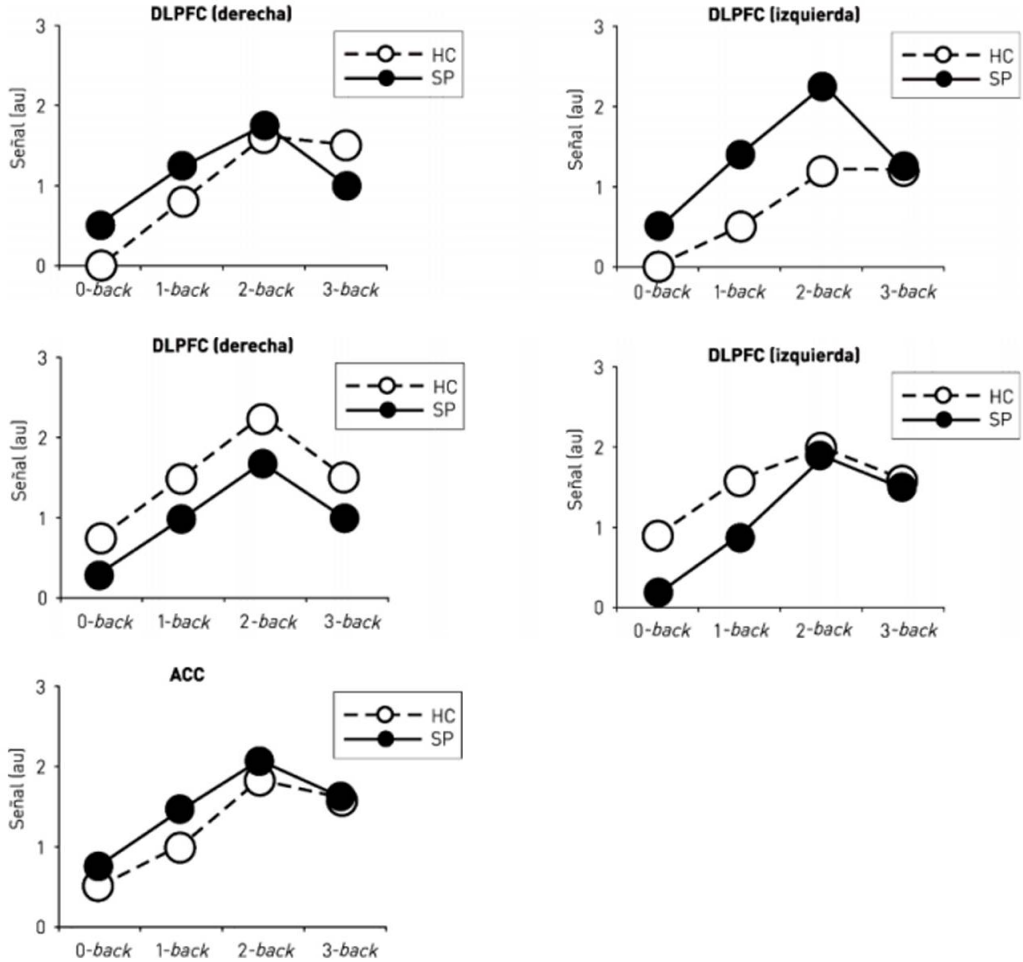
El sistema de la WM aparecería como neurofisiológicamente insuficiente en la esquizofrenia, dado que la CPFDL bilateral desempeña un importante papel en la capacidad de la WM; en los esquizofrénicos esta región es la primera en reducir la actividad cuando la capacidad espacial de la WM resulta excedida (28) (Figura 1).

Alteraciones de la CPF durante el estado agudo y crónico, relación con el tratamiento neuroléptico

Es importante señalar que podrían producirse cambios en la función de distribución de los circuitos neuronales que involu-

FIGURA 1

Los gráficos muestran los niveles de activación de las distintas regiones en cada nivel de tarea N-*back*. La CPFDL izquierda y la derecha muestran una significativa interacción entre la carga de WM y la esquizofrenia, sobre todo en las más altas.



DLPFC: corteza prefrontal dorsolateral
IPC: corteza parietal inferior
ACC: corteza cingulada anterior
SP: esquizofrénico
HC: control sano
Señal (au): nivel de activación de la señal en la resonancia magnética funcional

Modificado de *J. M. Jasma y colaboradores/ Schizophrenia Research 68 (2004) 159-171.*

cra la CPF en pacientes con un primer episodio esquizofrénico en estado agudo que se modificaría cuando los pacientes tienen una remisión parcial de su sintomatología (24).

En un estudio con pacientes esquizofrénicos hospitalizados en su primer episodio psicótico, fue testeada su memoria de trabajo, con tareas de retrospección espacial (N-*back*) y analizada la activación cerebral

con RMIf (resonancia magnética funcional), en la primera semana de hospitalización. Luego fue nuevamente testeada entre la sexta y la octava semana con remisión parcial del episodio. La CPFDL izquierda, el tálamo izquierdo y el cerebelo derecho permanecieron sin modificaciones en las dos tomas. En cambio, la CPFDL derecha, el tálamo derecho, el cerebelo izquierdo y la corteza cingulada normalizaron su funcionamiento con la disminución de los síntomas. Esto podría conducir a pensar que la disfunción del circuito frontotálamocerebelar izquierdo es una característica estable o de rasgo en la esquizofrenia; mientras que la alteración del circuito derecho y de la corteza cingulada sería un fenómeno de estado que pone en evidencia marcadores estables en relación a marcadores transitorios (24).

Los controles sanos tienen, en relación a la activación cerebral durante el 2-*back* contra el 0-*back*, una significativa activación bilateral prefrontal de la corteza premotora, de la corteza parietal así como bilateralmente en el cerebelo y en el tálamo. En el 0-*back*, en relación al descanso, tuvieron una activación significativa en el área suplementaria motora, pero no en las regiones implicadas de la WM (de la 2-*back*). En contraste, los pacientes, si se compara entre el 2-*back* y el 0-*back* en la enfermedad aguda, revelaron activación solo en sectores aislados de la corteza parietal y la prefrontal. El análisis del 0-*back* contra el descanso mostró un patrón difuso y significativo de activación de la corteza parietal y la prefrontal bilateral, el tálamo y el cerebelo. Este cambio de patrón de activación extensa del 0-*back* en relación con el descanso, y un incremento mínimo de la activación del 0-*back* al 2-*back*, se normalizó con el tiempo y el tratamiento, pero no completamente. Luego de las 6 a 8 semanas de tratamiento con mejoras en la signosintomatología, la activación del 0-*back* en relación con el descanso disminuyó. La activación del 2-*back* en reacción al 0-*back* aumentó. Los pacientes mostraron una hiperfrontalidad relativa comparados con los controles en el 0-*back*; pero no lograron niveles de activación frontal en el 2-*back* como los controles sanos (tanto en agudo como en remisión). En el período agudo los pacientes tuvieron menor actividad en el 2-*back* contra el 0-*back* comparados con los controles en la CPFDL bilateral, el tálamo, el cerebelo y la corteza cingulada posterior.

La comparación del 0-*back* y el descanso mostró mayor actividad en los pacientes comparado con los controles en las regiones antes mencionadas, salvo en el tálamo izquierdo y en el cerebelo derecho.

En el segundo escaneo los pacientes en remisión parcial presentaron una menor actividad en las regiones CPFDL izquierda, el tálamo izquierdo y el cerebelo derecho, durante el 2-*back* comparado con el 0-*back*, y relativamente más actividad en la CPFDL izquierda durante el 0-*back* en relación con el descanso. La diferencia exhibida por los pacientes entre el primero y el segundo escaneo (agudo y remisión parcial) reveló cambios significativos en la activación de la CPFDL, el tálamo derecho, el cerebelo izquierdo y la corteza cingulada posterior (24).

En el período agudo, las anormalidades fueron localizadas en el hemisferio cerebral izquierdo y el cerebelo derecho y luego persistieron; mientras los rasgos transitorios fueron localizados en el hemisferio cerebral derecho y en el cerebelo izquierdo. Esto es consistente con las conexiones

contralaterales de la CPFDL y del cerebelo retardadas por el tálamo. Los esquizofrénicos mostraron sobreactivación durante el 0-*back* como subactivación en 2-*back* en la CPF en relación con los controles sanos. Esto se correlacionaría con la evidencia empírica de una respuesta en forma de U invertida, no lineal en la función de la CPFDL con el incremento de los parámetros de la WM. En los voluntarios sanos la actividad de la CPFDL aumenta con la carga de la WM (24).

Aunque la reducción inicial de la capacidad de la WM puede ser asociada con una sobreactivación relativa de la CPFDL, una mayor declinación en la capacidad de procesar información es acompañada por la subactivación relativa. Esta función en U invertida está corrida para la izquierda en la esquizofrenia de tal forma que el aumento, el *plateau* y la declinación en la activación cortical puede observarse con menores cargas de memoria que en los sanos. En la esquizofrenia, además del corrimiento a la izquierda, también podrá haber un corrimiento hacia abajo en la función de la CPFDL. La disfunción prefrontal fue modulada en un cierto grado por el estado clínico y el tipo de desafío presentado, pero parece existir una limitación anormal persistente de la activación de la CPFDL izquierda en la esquizofrenia; que podría relacionarse con una anomalía estructural de la región (24).

Estudios clínicos demostraron que el cambio de antipsicóticos típicos a atípicos en los pacientes generó un aumento de la activación parietal y prefrontal durante la WM. La subactivación de la CPFDL izquierda, el tálamo izquierdo y el cerebelo derecho representarían un marcador de rasgo potencial, estable, en la esquizofrenia. Las anormalidades de la CPFDL derecha, el tálamo derecho, el cerebelo izquierdo y el *girus* cingulado se normalizan con el mejoramiento clínico, estos representarían fenómenos de estado. Entonces, la identificación de rasgos relacionados con las anormalidades de la enfermedad podrían contribuir a un diagnóstico más confiable de la esquizofrenia; así como la identificación de fenómenos de estado podrían servir para evaluar tratamientos y/o ser predictores de tratamientos (24).

Para evaluar el riesgo genético fueron analizados dos hermanos sanos de esquizofrénicos valorados con RMIf durante la *performance* del Test N-*back* para medir WM contra voluntarios sanos. El grupo de hermanos sanos de esquizofrénicos mostró una exagerada respuesta fisiológica de la CPFDL derecha. Habría una anormalidad fisiológica primaria en la CPF de individuos con mayor riesgo genético para tener esquizofrenia aun en ausencia de alteraciones cognitivas (9).

La exagerada respuesta en la CPF en la RMIf durante la tarea de WM es similar a la encontrada tempranamente en pacientes esquizofrénicos. Esto predeciría que la herencia de los alelos que contribuyen al procesamiento ineficiente de la información puede aumentar el riesgo para la esquizofrenia (9).

Un polimorfismo genético funcional que fue relacionado con distintos rendimientos en la memoria de trabajo en la CPF es el de la COMT (catecol-O-metil-transferasa), que con diferente actividad enzimática predice la *performance* en tareas que miden la función ejecutiva como el *Wisconsin Card Sorting Test* (19).

La COMT tiene una función relevante en la señalización dopaminérgica prefrontal debido a la poca abundancia de DAT (transportador de DA) en las sinapsis DA prefron-

tales, esto le suma importancia al papel de la COMT en el catabolismo de la DA prefrontal (19). El gen de la COMT se encuentra en el cromosoma 22q11 y tiene un polimorfismo funcional Val-158-Met que producen tres variantes de la enzima de mayor actividad Val/Val, de menor actividad Mey/Met y una variante actividad intermedia Val/Met. El alelo Val, relacionado con la función ejecutiva deficiente, se transmite en forma heterocigota. Se estudió la relación del déficit cognitivo ejecutivo del genotipo de la COMT y el posible riesgo genético para esquizofrenia. Los Test N-*back* en las condiciones 1-*back* y 2-*back* del grupo Val/Val presentaron menor rendimiento que el del Met/Met y con un rendimiento intermedio del grupo Val/Met. Este patrón se presentó independientemente del diagnóstico del grupo esquizofrénicos, hermanos sanos o controles sanos (19).

En el *Continuous Performance Test* (CPT) tanto como en la condición 0-*back* no se observó ningún deterioro en hermanos, tampoco fueron observados efectos en el genotipo COMT; esto sugiere que los procesos atencionales relacionados con estas dos condiciones, vinculados con la fijación de determinados blancos, no dependen de la COMT, ni son un factor de susceptibilidad en la esquizofrenia (19).

La WM sí estuvo comprometida en las condiciones 1-*back* y 2-*back*, y se observó un significativo efecto de genotipo COMT. El riesgo relativo por déficit para hermanos fue elevado; sin embargo, aunque la susceptibilidad y la variación genética en la variedad de la COMT fue relacionada con la carga de información y el retardo, lo esperado en la condición 2-*back* de presentar un mayor efecto de la COMT y mayor sensibilidad de riesgo genético para la esquizofrenia no fue observado (19). Con el fin de replicar estos hallazgos se tomaron 89 pares de hermanos discordantes para la esquizofrenia. Fueron evaluados sus genotipos en relación al polimorfismo de la COMT y fueron testeados con el *Wisconsin Card Sorting Test* para valorar el funcionamiento en la CPF.

En forma adicional se evaluó la transmisión de alelos para este polimorfismo en una muestra de 89 núcleos familiares con el fin de examinar la asociación genética. En los hermanos sanos se observó una relación lineal entre el rendimiento del WCST y la mayor cantidad de alelos Met en la COMT (menos errores de perseveración con mayor cantidad de alelos de meteonina) (18). Esta asociación no fue observada en la psicosis, no se detectó evidencia de asociación genética con la psicosis; por lo que estos resultados confirmarían el papel de la COMT en la modulación de las funciones ejecutivas relacionadas con la CPF en sanos, pero no en esquizofrénicos (18).

El grupo de pacientes con psicosis no presentó un efecto significativo del genotipo en relación con el número de errores o perseveraciones. Los pacientes tuvieron más errores que los sanos, resultado distinto del que se había obtenido en estudios previos. Los sanos tuvieron menores errores perseverativos a mayor cantidad de alelos Met presentes (18).

En las 89 familias evaluadas no hubo desequilibrio de transmisión en los padres heterocigotos a los hijos afectados y no afectados, lo que no respaldaría el papel del polimorfismo Val-158-Met en el riesgo para desarrollar trastornos del espectro esquizofrénico (18).

Sin embargo, se encontró una interacción significativa entre el genotipo COMT y los efectos producidos por el tratamiento con el antipsicótico atípico olanzapina en la

función de la CPF (30). Los que tenían alelo Met produjeron un mejoramiento de su WM y fisiología prefrontal luego de la octava semana de tratamiento. Similar efecto se encontró en los síntomas negativos.

La variación genética en el catabolismo de la DA impactaría en el perfil terapéutico de la olanzapina. La variación en la actividad de la COMT puede tener efectos específicos neurobiológicos en la CPF. Con el alelo Met la enzima presenta poca actividad, con el alelo Val presenta alta actividad y, además, los que presentan este último alelo tienen un procesamiento insuficiente de la CPF. El tiempo de reacción en la prueba N-*back* no fue alterado por las diferencias genotípicas, el genotipo COMT interactuó en la capacidad de memoria de trabajo. A la cuarta semana de tratamiento no hubo diferencias significativas entre los grupos, todos los pacientes presentaban mayor sobreactivación de la CPF que a la octava semana. También a la octava semana los pacientes presentaban menor activación de la CPF en la RMNf y obtenía mejor *performance* y mayor eficiencia para el nivel 2-*back*, el grupo Met/Met con menor activación de la CPF que los otros grupos (Met/Val; Val/Val) (30).

Habría evidencia de desconexión funcional entre la CPF y la corteza parietal durante el procesamiento de WM (31). Por tomografía de emisión de positrones con H_2O [O^{15}] durante una tarea secuencial N-*back* de la memoria de trabajo los sujetos sanos presentaron activación en la CPFDDL alrededor del *sulcus* frontal superior derecho con una significativa correlación entre la activación de la CPF lateral derecha con la región parietal inferior bilateral.

En los esquizofrénicos, se observó activación en la CPF ventrolateral debajo del *sulcus* frontal inferior derecho y no se vio esa correlación en la activación, lo que sugeriría una particular desconexión funcional prefrontal-parietal y una anormal interacción prefrontal-parietal durante el procesamiento de la WM en la esquizofrenia (31).

El distinto patrón de activación hablaría de diferentes estrategias entre los controles sanos y los esquizofrénicos. En los esquizofrénicos habría una disociación o falta de activación dorsoventral en la CPF. Las dos zonas podrían activarse con diferentes operaciones: la CPF dorsal cuando se requieren monitoreo o manipulación de información en la WM; la CPF ventral cuando se compara activamente información sostenida. Esto hace suponer que los esquizofrénicos dependerían más de los procesos mnémicos que de los procesos ejecutivos que son normalmente dominantes. Los pacientes esquizofrénicos pueden usar más activamente la CPF ventrolateral intacta, que la CPFDL disfuncional. La activación de la CPFDL derecha, conjuntamente con las cortezas parietales inferiores bilaterales, mediaría la memoria de trabajo espacial y verbal en personas sanas. En la esquizofrenia la falla de activación fronto-parietal conjunta indicaría la existencia de un déficit en la integración de estos circuitos (31).

Mediante resonancia magnética funcional se midió la activación cortical en dos tareas de movimiento visual, de discriminación de dirección y de velocidad, y otra tarea estática de discriminación de contraste.

Los controles normales presentaron una fuerte activación cortical del área temporal medial (MT) durante las tareas de discriminación y velocidad de movimiento dando cuenta del procesamiento primario de los *inputs* sensoriales en la región posterior.

Los esquizofrénicos mostraron una actividad significativamente reducida en MT y

significativamente incrementada en la convexidad inferior de la CPF (ICPFC), sobre todo la izquierda, área involucrada en altos niveles de procesamiento cognitivo.

Los pacientes y los controles no mostraron diferencias de activación cortical en las tareas de evaluación de contraste.

En las tres tareas de discriminación se utilizaron estímulos que estaban por encima del umbral dando más del 80% de las respuestas correctas en los dos grupos, y fueron presentados secuencialmente para su comparación en un intervalo de tiempo en que no produce déficits en la memoria de trabajo (500 ms).

Este cambio de la respuesta cortical de las regiones posteriores a la CPF en el procesamiento de la percepción del movimiento sugiere un procesamiento sensorial deficiente y un procesamiento cognitivo compensatorio. En personas normales el incremento en la dificultad en tareas de movimiento necesita reclutar la CPF. El aumento de reclutamiento de la zona ventral izquierda implica la utilización de estrategias cognitivas mediadas verbalmente, que compensarían el bajo reclutamiento de otras regiones como la CPFDL, que procesan información espacial (32).

Otros estudios también se focalizaron en la evaluación diferencial de la CPF dorsolateral y la CPF ventromedial utilizando *Gambling Task* (GT o prueba de juego) y el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST o test de selección de cartas de Wisconsin) (27). El GT es pensado para reflejar la función de la CPF ventromedial, mientas que el WCST refleja la función de la CPF dorsolateral. Los pacientes esquizofrénicos exhibieron menor rendimiento en el GT con respecto al total monetario ganado y al total monetario perdido (ganaron menos y perdieron más). Ellos también eligieron más cartas desventajosas en relación a cartas ventajosas. Sorpresivamente, en este estudio el rendimiento del WCST fue bajo en ambos grupos, tanto de esquizofrénicos, como de controles sanos, y no se registraron diferencias significativas entre ellos. La GT fue desarrollada como una herramienta de cálculo del proceso de "decisión" de pacientes que sufren lesiones en CPF ventromedial. Los esquizofrénicos comenzaron con mayor preferencia por cartas más deventajosas para luego virar hacia preferencias por cartas más ventajosas.

En contraste, cuando los sujetos presentan lesiones en la CPF ventrodorsal la elección de cartas desventajosas persiste a través de toda la prueba sugiriendo que los sujetos con lesión nunca ajustan su elección de la carta basados en la información acerca de los resultados de un proceso *feed back*. Los jugadores patológicos y sujetos con trastorno obsesivo compulsivo aparentan no elegir cartas más ventajosas, mientras que los sujetos con personalidad antisocial o trastorno por abuso de sustancias, como los sujetos esquizofrénicos, lenta pero progresivamente se inclinan a cartas más ventajosas. El procesamiento de pérdidas y ganancias involucraría a la CPF ventromedial y también a la corteza cingulada anterior.

El rendimiento disminuido en la GT en la esquizofrenia podría reflejar un deterioro en la función de la CPF ventromedial y/o anormalidades en el circuito córtico subcortical incluido en esta prueba de decisión-acción.

Asimismo, el rendimiento de la GT no fue relacionado con la gravedad de la sintomatología en la esquizofrenia, lo que sugeriría que los déficit específicos regionales en la esquizofrenia parecen ser más probables que la disfunción global de la CPF (27).

Los pacientes tienden a fallar más con retrasos más prolongados o con series largas de estímulos que exploran la memoria.

Sin embargo, responden siempre anormalmente en tareas básicas verbales de memoria de trabajo de corto tiempo (21). Exhiben déficits en el WCST que involucra al sistema de memoria de trabajo que demanda series cambiantes, abstracción y *feed back* o retroalimentación. Presentan dificultades en conceptos abstractos, producen respuestas repetitivas e incorrectas. El deterioro en la memoria de trabajo está presente siempre en los pacientes esquizofrénicos a pesar de tener coeficiente intelectual alto. La memoria de trabajo podría representar un defecto central en la esquizofrenia (21).

El compromiso neurocognitivo podría dar lugar a alteraciones funcionales claves en la discapacidad de los pacientes esquizofrénicos, como la reducción en la capacidad de desenvolverse socialmente, de vivir independientemente y tener éxito o resultado en el desarrollo de su vocación (21).

Circuitos de la CPF y su alteración en la esquizofrenia

Tipos celulares presentes en CPF

Neuronas piramidales

Cerca del 70% de las neuronas corticales son piramidales. Las neuronas piramidales presentan una característica forma de pirámide en sus cuerpos celulares, desarrollan hacia arriba una única dendrita apical que se dirige en forma perpendicular a la superficie de la corteza y frecuentemente finaliza en un penacho terminal. Presentan, además, un despliegue de cortas dendritas basilares que se extienden en forma radial desde la base del cuerpo celular. Las dendritas apicales y las basilares están cubiertas por espinas dendríticas que representan el principal blanco de la mayoría de los *inputs* excitatorios de las neuronas piramidales (10).

Las espinas dendríticas se forman o reabsorben activamente en respuesta a los cambios en los *inputs* presinápticos, en forma activa, poniendo en juego la maquinaria celular (LTP, LTD). Una neurona piramidal posee entre 6.000 y 10.000 espinas dendríticas. Algunas espinas dendríticas, además de recibir *inputs* excitatorios, reciben *inputs* inhibitorios o modulatorios. Las terminales inhibitorias también hacen sinapsis sobre el asta dendrítica, el cuerpo celular y el segmento inicial de las células piramidales (10).

Generalmente, una neurona piramidal recibe alrededor de 2.000 sinapsis inhibitorias sobre las astas dendríticas, 200 en el cuerpo celular y 20 en el segmento inicial del axón. El axón de la neurona piramidal da origen a colaterales intrínsecas que se desplazan horizontal y verticalmente dentro de la sustancia gris y, además, genera un axón principal de proyección que ingresa en la sustancia blanca y se desplaza a otras regiones cerebrales. Utiliza un aminoácido excitatorio como neurotransmisor, el glutamato, y las sinapsis tienen una característica morfológica, son llamadas sinapsis Gray Tipo I, caracterizadas por pequeñas vesículas redondeadas en el axón terminal y de una densidad postsináptica de apariencia asimétrica y marcada (10).

Neuronas no piramidales

El 90% de las células no piramidales utiliza el GABA (ácido gama aminobutírico) como mediador. Sus axones son pequeños, generalmente, arborizados a través de la sustancia gris en circuitos locales o interneuronas. Forman la sinapsis de Gray tipo II, caracterizadas por vesículas pleomórficas en el axon terminal y densidad simétrica pre y postsináptica (10).

Las neuronas gabaérgicas constituyen el 25% de todas las neuronas de la neocorteza en los primates, y se han identificado 12 subtipos de ellas. Aunque las diferencias entre los subtipos pueden ser descriptas por las características morfológicas del cuerpo celular y de las dendritas proximales (bipolar, multipolar, doble penacho), el sistema de clasificación más característico y funcional se basa en la organización del árbol axonal y los blancos sinápticos de la terminal axonal. Las neuronas gabaérgicas son químicamente heterogéneas y distintas subpoblaciones pueden ser identificadas por la presencia de neuropéptidos específicos o proteínas ligadas a calcio (10).

Características morfológicas y bioquímicas confieren distintas funciones a las diferentes subpoblaciones en la CPFD. Por ejemplo, las neuronas gabaérgicas subtipo en candelabro coexpresan el factor de liberación de corticotrofina (CRF, *corticotrophin releasing factor*) o la proteína ligadora de calcio parvalbúmina y fueron inicialmente encontradas en las láminas 2 y 5 de la CPFD en monos. Las terminales axonales (llamadas *cartridges* o cartuchos) se distribuyen en distintas estructuras verticales, en sinapsis de Gray tipo II exclusivamente en el segmento inicial del axón de las neuronas piramidales, sitio de generación del potencial de acción de las neuronas piramidales. Cada neurona en candelabro contacta más de 300 neuronas piramidales en un radio de 100 a 150 milimicrones de su cuerpo celular. Las neuronas en candelabro ejercen un control inhibitorio crítico sobre la actividad de un grupo localizado de neuronas piramidales (10, 33).

En contraste con esto, los axones de las neuronas gabaérgicas de amplia arborización (en forma de *basket* o canasta) se despliegan horizontalmente a una considerable distancia (más de 1,0 mm) en la CPFD y forman sinapsis de Gray tipo II con los cuerpos celulares, sobre las dendritas y en las espinas dendríticas de las neuronas piramidales (10).

Un tercer tipo de neuronas gabaérgicas son las células en doble *bouquet*, ramo o penacho, que contienen proteínas ligadoras de calcio calbindina o calretinina. Tienen un árbol axonal que está radialmente restringido y que hace sinapsis con el mango dendrítico de neuronas piramidales y neuronas de circuitos locales (10).

Disposición laminar neuronal de la CPFD

La CPFD, como otras cortezas de asociación, está compuesta por seis capas que pueden ser distinguidas de acuerdo con el tamaño y la densidad de las neuronas que la constituyen. La primera está localizada justo debajo de la superficie de la piamadre; contiene relativamente pocas neuronas, pero el 90% de ellas son gabaérgicas.

Las capas 2 y 4 son finas y están densamente pobladas por pequeñas células granulares. La mayoría de estas neuronas son pequeñas células piramidales, las neuronas gabaérgicas constituyen el 30% y el 15% de todas las neuronas de las capas 2 y 4, respectivamente (10).

Las capas 3 y 5 son las más gruesas y contienen las prominentes neuronas piramidales con su típica morfología. En estas dos capas el tamaño y la densidad de las neuronas piramidales es mayor en la cercanía de los bordes de la capa 4. Esto hace posible subdividir las dos capas en dos zonas, una superficial (más cerca de la piamadre) y otra profunda. Las células piramidales de la capa 6 son de apariencia atípica o modificada en relación a la morfología clásica de las zonas 3 y 5. En general, las neuronas gabaérgicas constituyen entre el

20 y el 30% en la capa 3 y cerca del 15% en las capas 5 y 6 (10).

La CPFD recibe diferentes tipos de axones terminales, en ciertas capas corticales produce distintas proyecciones axonales sobre otras regiones que generalmente se originan en capas específicas desde las neuronas piramidales. Las anormalidades específicas laminares en CPFD que se registran en la esquizofrenia podrían revelar información acerca de los tipos de conexión que resultan afectados. Sin embargo, debido al despliegue vertical de las dendritas de muchas neuronas, las alteraciones de los aferentes en una capa pueden influir en las funciones de neuronas cuyos cuerpos celulares se encuentran en otras (10).

Organización de la proyección desde la CPFD

Las neuronas piramidales de la capa 2 y de la capa superficial de la tercera tienden a proyectar a regiones corticales vecinas en el mismo hemisferio (10).

Las que están localizadas en la parte profunda de la capa 3 proyectan a regiones corticales ipsilaterales del otro hemisferio, a través del cuerpo calloso (10).

Las proyecciones sobre el mismo hemisferio son denominadas proyecciones de asociación y las del hemisferio contralateral son llamadas proyecciones callosas (10).

Las neuronas piramidales de las capas 5 y 6 proyectan a estructuras subcorticales. Las proyecciones directas de la capa 5 lo hacen sobre el estriado, el colículo superior y otras estructuras subcorticales. La capa 6 proyecta preferencialmente de modo directo al tálamo (10).

Los axones eferentes de las neuronas piramidales tienden a proyectar solo a una región cortical, pero un pequeño porcentaje de neuronas piramidales dan lugar a una colateral (10).

En contraste con las proyecciones extrínsecas, las pequeñas células piramidales de la capa 4 proyectan primariamente dentro de la sustancia gris, mientras que unos pocos axones lo hacen a la sustancia blanca. Existen muchas excepciones a esta distribución descripta. Por ejemplo, entre el 25 y el 30% de las proyecciones de asociación a otras regiones de la CPF suministradas por neuronas piramidales son de las capas infragranulares 5 y 6. Aproximadamente entre el 15 y el 20% de las neuronas que proyectan al estriado están en la capa 3 (10).

Además, la naturaleza de las inervaciones dadas a una región determinada pueden variar de acuerdo con la localización del cuerpo celular de origen. Las neuronas de la capa 6 proveen inervación modulatoria de alto orden a núcleos talámicos, como el núcleo talámico mediodorsal, que es la principal vía de proyección talámica a la CPFD; así como provee inervación al núcleo reticular talámico, que regula las interacciones tálamocorticales (10).

En contraste, las proyecciones tálamicas originadas en la capa 5 no inervan el núcleo reticular sino que se proyectan a otros núcleos tálamicos (10).

Los patrones de inervación de los axones colaterales de las neuronas piramidales también difieren según la capa donde se originan.

Las neuronas piramidales de las capas 2 y 3 suministran colaterales locales que arborizan en la vecindad del cuerpo celular, así como proyecciones axonales horizontales que se extienden una considerable distancia a través de la sustancia gris y dan lugar a discretas conexiones axonales terminales en las capas supragranulares (10).

Las neuronas piramidales de las capas 5 y 6 también suministran colaterales pero

de extensión más limitada y no terminan en blancos especialmente determinados (10).

En contraste, las neuronas piramidales de la capa 4 suministran axones orientados predominantemente en forma vertical que aparecen como especializados en conexiones interlaminares (10).

Las conexiones axonales intrínsecas de las neuronas piramidales de las capas 3 y 2 de la CPFD también aparecen como especializadas en relación a otras neuronas piramidales de otras regiones corticales. El 95% de estos axones de asociación e intrínsecos de larga distancia que proyectan estas neuronas piramidales de las capas 2 y 3 contactan con espinas dendríticas de otras células piramidales. Los blancos sinápticos de los axones colaterales locales están igualitariamente divididos entre espinas dendríticas y dendritas de neuronas gabaérgicas (10).

Organización de las proyecciones a la CPFD

La CPFD comparte conexiones con otras regiones corticales. Las conexiones recibidas (*inputs*) de estas áreas frecuentemente se conectan con todas las capas corticales, aunque diferentes capas tienden a ser prominentemente inervadas dependiendo de la fuente del *input*. Por ejemplo, *inputs* de regiones corticales con gran desarrollo de la capa 4, tienden a terminar más prominentemente entre las capas 4 y 6; así como las originadas en regiones con escaso desarrollo de la capa 4 tienden a terminar entre las capas 1 a 3. En algunos casos, las aferencias de diferentes regiones (por ejemplo, los *inputs* callosos de la CPF contralateral y los *inputs* de asociación de la corteza parietal posterior) tienden a distribuirse en columnas interdigitadas (10).

En contraste con estos *inputs* corticales, las aferencias de los núcleos de relevo talámicos, proyectan dominantemente a la capas 3 profunda, la 4 y, en menor proyección, a la capa 6. Las aferencias de la amígdala proyectan más densamente sobre la corteza orbital que sobre la dorsal de la CPF, estas tienden a terminar en las capas 1 y 6. Los núcleos subcorticales que contienen monoaminas o acetilcolina también exhiben distintos patrones laminares de terminación en la CPF (10).

La dopamina (DA) de axones que provienen del mescénsefalo ventral y del área tegmetal ventral tienen una distribución bilaminar en la CPF formando una densa banda en la capa 1 hasta la parte más superficial de la capa 3 y otra banda de menor densidad en la parte profunda de la capa 5 y la capa 6. En las regiones más densamente inervadas de la CPF dorsomedial (área 9) estos axones también presentan una alta densidad en las capas medias formando una tercera banda en lo profundo de la capa 3 (10).

Las proyecciones noradrenérgicas (NA) del *locus ceruleus*, presentan un patrón de inervación laminar diferente y de alguna manera complementario al de las dopaminérgicas. La densidad de los axones NA es sustancialmente mayor en las capas profundas, en especial en la parte profunda de la capa 5, más que en el resto de las capas superficiales. Pocos axones noradrenérgicos están presentes en la capa 1 que recibe una densa inervación DA (10).

La distribución laminar colinérgica y serotoninérgica son relativamente uniformes en contraste con la DA y NA (10).

Alteraciones en la integridad de los circuitos de la CPF en la esquizofrenia

Datos obtenidos en distintas líneas de investigación permiten sostener la hipótesis de que la esquizofrenia se asocia con

una disminución en la conectividad sináptica en la CPFD. Sin embargo, esto no sería consecuencia de una disminución complementaria en el número de neuronas en la CPFD. Estudios *post mórtem* mostraron una densidad normal o incrementada en las células de la CPFD; asimismo las aproximaciones para determinar el total de neuronas en la CPF no exhibieron reducción en sujetos esquizofrénicos (10, 21, 33, 35, 36).

Sin embargo, en algunos estudios, cuando se centró la atención en las pequeñas neuronas de la capa 2 y en las subpoblaciones de neuronas gabaérgicas que contienen parvalbúmina, mostraron una disminución en su densidad. Por otro lado, estas anormalidades no pudieron ser constatadas en nuevos estudios, lo que puede deberse a que la disminución en la densidad neuronal encontrada sea producto de la utilización de marcadores inmunocitoquímicos específicos, lo cual reflejaría una alteración en las proteínas blanco del estudio más que en el número de células (33).

Cuerpos celulares neuronales pequeños también parecerían contribuir a la reducción de la sustancia gris en la CPF observada en la esquizofrenia. Hay reportes de disminución del tamaño del soma de las neuronas piramidales de la parte profunda de la capa 3 en el área 9 de la CPF en la esquizofrenia. Esta reducción de tamaño podría estar relacionada con la disminución de la longitud de las dendritas basilares en estas neuronas. En contraste, el tamaño de las neuronas gabaérgicas no estaría reducido (35). Aunque no esté completamente excluida la posibilidad de la existencia de una reducción en el número de neuronas, la sutil reducción de la sustancia gris en la CPFD en la esquizofrenia podría ser atribuida a una combinación de neuronas pequeñas y disminución del neuropilo en la CPFD formado por axones terminales, dendritas distales, espinas dendríticas, que representan los principales componentes de las sinapsis corticales (10, 21, 33, 34, 35, 36).

La aparente reducción de la conectividad sináptica en la CPFD en esquizofrénicos podría ser atribuible a una o más de las siguientes fuentes de conectividad sináptica: 1) axones terminales intrínsecos de la CPFD; 2) aferentes de otras regiones corticales; 3) tálamo; 4) regiones subcorticales.

Aunque ninguna de estas fuentes puede ser excluida, algunas podrían tener mayor contribución que otras.

La proyección dopaminérgica del mesencéfalo podría estar reducida en número en la esquizofrenia; esto fue puesto en evidencia por reportes de la disminución de la densidad de los axones inmunorreactivos a la tirosina hidroxilasa, paso limitante de la síntesis de catecolaminas, y a la disminución del DAT, transportador de membrana en la CPFD. Sin embargo, esta reducción parecería ser privativa de las capas profundas corticales. Mediante el uso de métodos inmucitoquímicos y de anticuerpos contra tirosina hidroxilasa, enzima paso limitante de la síntesis DA y del transportador de membrana de DA (DAT), se examinaron axones dopaminérgicos en la CPF de esquizofrénicos en relación con sujetos sanos. El largo total de los axones DA inmunorreactivos a la tirosina hidroxilasa no mostró diferencias con los controles en las capas superficiales y medias. Pero se mostró reducido en un 33% en la capa 6. Los axones inmunorreactivos al DAT mostraron similar patrón de cambio, mientras que los axones inmunorreactivos al SERT (transportador de serotonina) no mostraron cambios. Estas diferencias encontradas no

fueron atribuidas al tratamiento antipsicótico (37).

La tiroxina hidroxilasa está contenida en neuronas catecolaminérgicas pero predomina en neuronas DA en la corteza de primates y difiere de la distribución de la DA Beta hidroxilasa marcador de neuronas NA. Pocas neuronas presentan las dos enzimas; en cambio el 95% de la tirosina hidroxilasa comparte su distribución con el DAT. La reducción de la tiroxina hidroxilasa y el DAT o la disminución del tamaño axonal o del número de axones provenientes del área tegmental ventral produciría una disminución en la DA que se correlaciona con la hipodopaminergia frontal en la esquizofrenia (3, 10, 37).

El núcleo mediodorsal del tálamo está alterado en volumen y en número de proyecciones que envía a la CPF, sobre todo a las capas medias; sin embargo el *feed back* de proyección de la corteza al tálamo mediodorsal se origina en las capas 5 y 6. Las proyecciones prefrontales desempeñan un papel prominente en la regulación de la función talámica. Las dendritas y las espinas dendríticas de las neuronas piramidales son el principal blanco de las sinapsis DA y la dopamina desempeña un papel importante en regular la influencia de otros *inputs* sobre las neuronas piramidales. Se postula que una alteración en la neurotransmisión DA en la capa 6 podría reflejar un cambio en la modulación del *feed back* corticotalámico en respuesta a una inervación anormal tálamocortical en la esquizofrenia (37).

En un estudio de tejido *post mórtem*, se midió el receptor 5HT1A en el axón inicial de las células piramidales que media la regulación inhibitoria junto con el GABA en el mismo segmento, de CPF en área 46 en esquizofrénicos y se los comparó con sujetos sanos y con depresivos. No se encontraron diferencias entre los tres grupos en la densidad relativa de las capas superficiales y profundas. Los resultados hallados en este estudio permiten respaldar la hipótesis de que existe una disfunción de las neuronas piramidales de la CPF en la esquizofrenia por alteración $5HT_{1A}$ (11).

Estudios de neuroimágenes en vivo encontraron reducción de la densidad de receptores D1 en la CPFD en esquizofrénicos; sin embargo, debe dejarse constancia de que los axones DA contribuyen con menos del 1% de las sinapsis corticales.

Consecuentemente, la pérdida completa de las proyecciones DA en la CPFD no podría, por sí sola, justificar la reducción del volumen de sustancia gris o de los niveles de sinaptofisina. En la misma línea, la poca contribución que los axones que contienen NA, serotonina o acetilcolina hacen al total de la CPFD, haría argumentar que no son, por sí mismos, la causa de la escasa conectividad de la CPFD en la esquizofrenia (10).

Habría una especificidad en el sustrato neuropatológico de la esquizofrenia, hay alteraciones estructurales en la CPFDL consistentes con una reducción del neuropilo. En investigaciones sobre las áreas de la corteza prefrontal ventrolateral (CPFVL) para evaluar si tenían alteraciones similares que la CPFDL, se estudió el área de Broca, área 44, en la CPF ventral debido a las alteraciones del lenguaje que se registran en la esquizofrenia, con un conteo celular estereológico. No se detectaron anormalidades, en general, ni en la densidad laminar neuronal, glial, como tampoco en el grosor de la corteza, ni el tamaño del soma neuronal del área 44 en esquizofrénicos (34).

La densidad neuronal en el área 9 mostró

un aumento del 12% en esquizofrénicos. Además, se registró un significativo aumento de la densidad laminar neuronal en el área 9 en todas las capas. La ausencia de alteraciones en la citoarquitectura del área de Broca (44), en los mismos cerebros en que la CPFDL (áreas 9 y 46) mostró un aumento de la densidad neuronal, sugiere que el déficit del neuropilo es una alteración específicamente regional en la esquizofrenia, e indica que la CPFDL es un blanco vulnerable del proceso patofisiológico de la esquizofrenia (34).

Las alteraciones del lenguaje en la esquizofrenia van desde anormalidades sintácticas y semánticas hasta asociaciones vagas e incoherencia del discurso. Sin embargo, el área de Broca no presentó modificaciones, con lo que estas alteraciones del lenguaje no son primarias del área 44, sino que se deben a otras alteraciones que involucrarían al circuito de esta área (34).

Habría una pérdida o disminución significativa de la glía en la corteza cingulada anterior (CCA) en forma bilateral. La CCA es un puente entre las estructuras límbicas y el lóbulo frontal, y provee capacidad para integrar la actividad cognitiva con la experiencia afectiva (38).

Las células gliales están implicadas en gran variedad de funciones: son el sustrato celular para la migración neuronal durante el neurodesarrollo, la homeostasis iónica, la recuperación de neurotransmisores, la contribución al sistema inmune en el Sistema Nervioso Central y la neuromodulación. También se localizó una pérdida específica de la astroglía en la CPFDL. Se cree que el tratamiento antipsicótico aumentaría el número de células gliales (38).

Las neuronas piramidales de la capa 3 de la CPFDL presentan una reducción en el volumen de su soma neuronal en la esquizofrenia. Estas neuronas generan una gran cantidad de las sinapsis excitatorias intrínsecas de la región. Esta reducción permite sugerir que las sinapsis producidas por los axones colaterales intrínsecos de estas neuronas estarían reducidas en número, porque el volumen somático tiende a ser correlativo con el tamaño del árbol axonal neuronal (10).

En la investigación desarrollada por Glantz y Lewis se determinó la densidad de las espinas dendríticas basilares de las neuronas piramidales de la capa 3 en su parte superficial y profunda. El objetivo fue confirmar la hipótesis de que los *inputs* excitatorios de estas neuronas están alterados en la esquizofrenia (35).

Las espinas dendríticas que funcionan como un marcador de los *inputs* excitatorios fueron evaluadas, a través de la impregnación con Golgi, en las neuronas piramidales de la capa 3 de la CPF (área 46) y de la corteza visual primaria (área 17) en esquizofrénicos, controles sanos y sujetos con trastornos psiquiátricos.

Las espinas dendríticas de la parte profunda de la capa 3 de la CPFDL (área 46) en esquizofrénicos presentaba una disminución de la densidad de las espinas dendríticas en un 23% y un 16% en relación a los controles sanos y a los controles psiquiátricos no esquizofrénicos, respectivamente. La densidad de las espinas dendríticas en la parte superficial de la lámina 3 y en el área 17 con respecto a los controles sanos y con trastornos psiquiátricos no esquizofrénicos, no presentaban diferencias de significación. La densidad de las espinas dendríticas de la parte profunda de la lámina 3 no exhibía diferencias entre sujetos sanos y con patología psiquiátrica no esquizofrénica tratados con neurolépticos. Los datos permiten indicar que el tratamiento

farmacológico antipsicótico no produce esta alteración. Esto sería consistente con una alteración regional específica de la esquizofrenia relacionada con una disminución de los *inputs* córtico corticales y/o tálamocorticales excitatorios a las neuronas piramidales en lo profundo de la capa 3 (35).

Las dendritas basilares de las neuronas piramidales de la parte profunda de la lámina 3 son probable blanco de los axones excitatorios de las proyecciones del núcleo mediodorsal del tálamo (NMD). El número de neuronas del NMD aparecerían disminuidas en la esquizofrenia, sumado a que los *inputs* excitatorios declinan durante la adolescencia en la lámina 3 sobre las neuronas piramidales, momento en el que, también, con más frecuencia se desencadena la esquizofrenia (35).

Fueron estudiados esquizofrénicos crónicos contra controles sanos con impregnación Golgi para determinar el tamaño de los campos de las dendritas basilares en la capa 5 en neuronas piramidales por medio de análisis de intersección (34). Los esquizofrénicos tenían 40% menos del total de las intersecciones en el anillo por neurona que los controles. El menor tamaño del campo de las dendritas basilares fue evidenciado tanto en las ramificaciones proximales como distales. Acorde con estos resultados, estos estudios revelan un menor volumen de sustancia gris y una mayor densidad de las neuronas piramidales de las áreas 9 y 46 de la CPF que sostienen la reducción del neuropilo. Esto puede reflejar menor *input* tálamocortical que resulta en una disminución de la longitud dendrítica y de la densidad de las espinas dendríticas de las neuronas piramidales de la capa 3. También el *input* DA de las capas profundas de la corteza estaría disminuido y el blanco de estas proyecciones serían las neuronas piramidales de la capa 5, que son la fuente primaria de aferencias subcorticales y tienen un *feed back* colateral con las neuronas piramidales de la capa 3. La pérdida de proyecciones DA puede estar asociada en la capa 5 con una atrofia similar en la capa 3. La densidad en la capa 5 está aumentada en los esquizofrénicos (36).

Existe evidencia sobre alteraciones en la conectividad intrínseca, sostenida por recientes estudios con ADN *microarrays* sobre la expresión de 7.000 genes en la CPFD, área 9, en personas esquizofrénicas. Alrededor de 250 grupos de genes funcionales manifestaron cambios en la expresión y entre ellos están presentes los grupos de genes que codifican proteínas involucradas en la regulación presináptica de la liberación de neurotransmisores. Estos descubrimientos podrían indicar, muy probablemente, un deterioro general en la eficacia sináptica de la CPFD en la esquizofrenia, que puede ser "primaria" a una anormalidad intrínseca de la CPFD o "secundaria" en respuesta a alteraciones de las aferencias. Los genes específicos que estarían más afectados parecen diferir entre los sujetos, y es poco probable que estos descubrimientos puedan ser explicados solamente por la reducción en el número de las sinapsis intrínsecas de la CPFD (10).

La expresión del ARN de la sinaptofisina no aparece reducida en la CPFD de los esquizofrénicos; este dato sugiere que la reducción en los marcadores de la sinaptofisina en la CPFD podría tener una causa extrínseca consistente con que el ARNm de sinaptofisina está disminuido en sus niveles en áreas corticales que proyectan la CPFD. Además, estos resultados en la reducción de los niveles de la proteína sinaptofisina en el terminal de estas neuronas no han sido valorados adecuadamente (10).

En otras investigaciones fueron evaluadas diferentes proteínas presinápticas que involucran la plasticidad sináptica en la CPF de pacientes con esquizofrenia comparados con controles sanos y también con ratas con lesión en hipocampo ventral neonatal (13). Se examinó con inmunorreactivos la sinpatobrevina, SNAP25 (*sinaptosomal asociated protein*), sintaxina, sinaptifisina, GAP-43 (proteína 43 asociada al crecimiento) y VAMP (proteína de membrana asociada con la vesícula).

La inmurreactividad de la VAMP fue menor en los esquizofrénicos que en los controles.

No hubo diferencias en la inmunorreactividad de las otras proteínas comparadas; la VAMP mostró mayor inmunorreactividad en las ratas lesionadas que en las ratas controles y tampoco se registraron diferencias en el resto de las proteínas en las ratas. La diferencias de la VAMP aumentada en el modelo neonatal en ratas, con las VAMP disminuidas en esquizofrénicos, sugiere que las causas conducentes a una disfunción de la CPF, o los efectos en común del proceso patológico, difieren profundamente en el modelo de ratas y en humanos, a pesar de ciertas similitudes a nivel conductual, anatómico y celular; así como la aparición del fenómeno en la adultez temprana (13, 39, 40). Estos datos sugieren una discrepancia en la disfunción de la CPF en la esquizofrenia, con la que presentan los modelos de ratas lesionadas para la VAMP. La disminución de la VAMP en los esquizofrénicos en la CPFDL podría sugerir una anormalidad en la fusión de las vesículas sinápticas para la liberación del neurotransmisor. La VAMP, junto con la sintaxina y la SNAP-25, forman el complejo SNARE.

Hay fuerte evidencia de que la VAMP podría tener un papel limitante en la fusión de membrana y podría estar regulada en forma diferente que las otras proteínas del complejo SNARE. Tanto en ratas como en humanos hay dos genes que expresan la VAMP, $VAMP_1$ y $VAMP_2$. Las dos expresiones fueron reconocidas en el estudio, pero la $VAMP_1$ no es detectable en las neuronas del telencéfalo y la $VAMP_2$ es abundante en el cerebro anterior, sobre todo en la neocorteza (CPFDL). Las tres proteínas del complejo SNARE –las VAMP, la sintaxina y la SNAP-25– son imprescindibles para su formación, pero las VAMP son de disponibilidad más limitada que las otras dos (13).

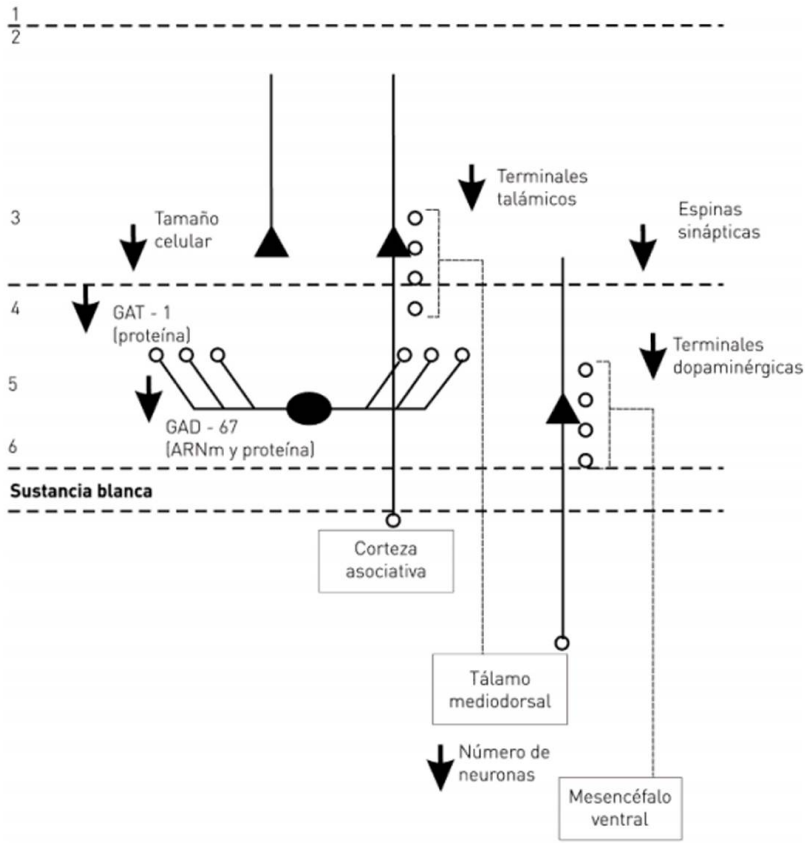
Ratas con *knock out* génico para la $VAMP_2$ mostraron una pérdida completa de la capacidad de liberación del neurotransmisor gatillada por calcio, aunque la fusión sináptica podía ocurrir. Esta observación sugiere que la $VAMP_2$ no es esencial para la fusión sin estimulación, pero sí resulta fundamental para la fusión seguida a la estimulación. El *knock out* de la $VAMP_2$ no está asociado a cambios en los niveles de otras proteínas sinápticas, esto permite pensar que la regulación de estas proteínas es independiente de las VAMP. El nivel anormal de VAMP en la CPF en esquizofrénicos podría provocar fallas en la liberación de neurotransmisor calcio dependiente que se podría correlacionar con los síntomas negativos y el déficit cognitivo característicos de la patología (13).

Sin embargo, las investigaciones realizadas en esta área de conocimiento han arrojado resultados dispares sobre las proteínas presinápticas en la CPF, hecho que dificulta extraer conclusiones definitivas al respecto (13, 39, 40).

La disminución en la conectividad sináptica podría ser atribuida a una alteración en los *inputs*. Algunos estudios estructurales de RMI revelaron una disminución del volu-

men cortical en sujetos esquizofrénicos. El volumen talámico fue correlacionado con el volumen de sustancia blanca en la CPFD de sujetos esquizofrénicos y esto permite postular que la reducción en el volumen talámico está asociada con una escasa proyección axonal en la CPF (13, 20, 26). En consistencia con esto, estudios *post mórtem* revelan una reducción del núcleo mediodorsal del tálamo (NDM) de entre 17 y el 25% de su volumen y de entre un 27 y 40% del total de sus neuronas, siendo la principal fuente tálamica de proyecciones a la CPF. Estas anormalidades exhibirían una topografía específica. También se informó la existencia de una reducción en el número de células en el NDM del tálamo y en el núcleo anterior del tálamo (que proyectan a la corteza prefrontal y a corteza cingulada anterior); mientras que el núcleo pósteromedial estación de relevo de información sensorial, permanece sin afectación (10). Sumado a esto, en el NDM estarían significativamente disminuidas las neuronas en su parte parvocelular que proyecta principalmente a la corteza prefrontal dorsal,

FIGURA 2



Modificado de *David A. Lewis, Neural Circuitry and Pathophysiology of Schizophrenia en Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress 2002, cap. 53, págs 729-743.*

piramidales está reducido en sujetos con esquizofrenia. Los datos sobre la disminución de los *inputs* provenientes del NDM proveen evidencia de denervación atrófica de las células piramidales de la capa 3, que sigue a la pérdida de otros aferentes. En primates la deprivación monoocular produce una reducción de las aferencias dadas desde el tálamo con una disminución de actividad cortical de neuronas gabaérgicas; que incluyen una disminución del ARNm para la GAD (decarboxilasa del ácido glutámico), enzima responsable de la síntesis para el GABA. Aunque la manipulación experimental del sistema visual no implica una reducción parcial en el número de neuronas talámicas, este descubrimiento podría correlacionarse con el número deficiente de proyecciones del NDM sobre la CPFD y la reducción en la GAD en la CPFD en la esquizofrenia. Se encontró que, tanto el ARNm del GAD como la proteína, están disminuidos en la CPFD en esquizofrénicos (10).

La reducción de la expresión del ARNm GAD67 (una isoforma del GAD) aparecería restringido a una subpoblación de neuronas GABA (entre el 25 y 30%), especialmente localizadas en las capas medias de la CPF. Esta subpoblación estaría representada por las neuronas gabaérgicas en candelabro. Las neuronas en candelabro tienen típicas terminaciones axonales verticales "en cartucho" que hacen sinapsis exclusivamente con el axón inicial de neuronas piramidales (10).

La expresión de ARNm del transportador de membrana GAT_1 es indetectable entre el 25 y 30% de las neuronas gabaérgicas, que tienen una distribución laminar similar a las neuronas con indetectable expresión de ARNm GAD_{67}. En sujetos con esquizofrenia estaría reducida en la CPF la densidad de GAT_1, medida por inmunorreactividad, en los cartuchos axonales de las neuronas en candelabro, sobre todo en las capas corticales medias. También se encontró una significativa reducción de la densidad inmunorreactiva del GAT_1 en las capas 2, 3 superficial, 3 profunda y 4. La disminución fue más marcada en la capa 3 profunda y la 4, donde un 80% de los esquizofrénicos presentó alrededor de un 50% de disminución en comparación con sujetos sanos. Esta disminución de la densidad GAT1 no fue correlacionada con el tratamiento antipsicótico. Estas alteraciones, que afectan con mayor intensidad la función de las neuronas piramidales de las capas medias, podrían ser primarias de la CPF o una respuesta secundaria a un alterado *input* talámico a la región y/o a otra alteración de circuitos locales prefrontales. Estas anormalidades podrían contribuir a las alteraciones cognitivas y de la memoria de trabajo características en la esquizofrenia (10). Otros estudios han reportado disminución de la GAD responsable de la síntesis de GABA y de la expresión del ARNm, GAD_{67} en la CPF de esquizofrénicos y alteración del receptor $GABA_A$ a diferentes ligandos (41) (Figura 1).

Las neuronas candelabro en sus axones terminales terminan en "cartuchos" que proveen un potente influjo inhibitorio sobre el segmento inicial de la neurona piramidal regulando el *output* piramidal que es el principal tipo de neurona de proyección excitatoria de CPF. Esta disminución de la densidad del GAT en los "cartuchos" de las células candelabro podría ser específica del proceso del trastorno esquizofrénico o, al menos, no común a otras enfermedades psiquiátricas como el suicidio y el abuso de sustancias. Ni la densidad, ni la distribución laminar de las neuronas que contienen parvalbúmina, proteína presente en las

neuronas candelabro estaría disminuida. Cada neurona candelabro tiene de 200 a 400 "cartuchos". Se puede pensar que habría menos cartuchos en la esquizofrenia, pero no es así, pues no se halló que la densidad, ni los somas de células piramidales, estuviesen disminuidos en lo profundo de la capa 3. En este estudio se encontró una disminución de la proteína GAT_1 inmurreactivo en la neurona candelabro, que podría ser primaria o secundaria a una disminución del *input* del NMD talámico. La disminución del GAT_1 aumentaría el GABA disponible, pero también se encontraría disminuida la expresión del GAD_{67} ARNm con disminución de la expresión del GAD_{67} y menor cantidad de GABA disponible, tal vez compensatoriamente (33).

Usando SPECT con radioligando Iodo^{123} Iomazenil, que se une con alta afinidad a la subunidad benzodiazepínica del receptor $GABA_A$, no se encontraron diferencias globales en relación a la unión a receptores benzodiazepínicos entre esquizofrénicos y controles sanos. Sí se encontró una correlación entre la gravedad de los síntomas esquizofrénicos y la unión de I^{123} Iomazenil a receptor benzodiazepínico (41).

Los síntomas positivos se correlacionaron en forma inversa con la unión a receptor BZD en la corteza temporal medial izquierda. Los síntomas negativos se correlacionaron en forma inversa a la unión del receptor BZD en la corteza frontal medial, lo que sugiere que la alteración del tono gabaérgico en estas áreas puede contribuir a la aparición de síntomas esquizofrénicos (41).

La alteración metabólica del GABA y del glutamato en la CPFDL tiene implicancias controvertidas. Se evaluaron las actividades de nuevas enzimas metabólicas asociadas con GABA y glutamato en la CPFDL de esquizofrénicos ancianos en relación a ancianos sanos, mediante el análisis de la glutamina sintetiza, el glutamato deshidrogenasa, la alfa cetoglutarato deshidrogenasa, la glutaminasa activada por fosfato, la alanina aminotransferasa, el aspartato aminotransferasa, la decarboxilasa del ácido glutámico (GAD), la gaba transaminasa y la succinil semialdheido deshidrogenasa. La actividad de la GAD estaba aumentada al doble en los esquizofrénicos, y la actividad de la glutaminasa activada por fosfato estaba aumentada cuatro veces en los esquizofrénicos (42). Esto no fue observado en pacientes con Alzheimer (42). El resto de las enzimas no presentaban diferencias significativas entre los grupos controles. También se evaluó, además de la CPFDL, el área 17 de la corteza occipital. La actividad de la glutaminasa activada por fosfato (principal enzima responsable de la conversión de glutamina glutamato) fue significativamente superior en la CPFDL de los esquizofrénicos pero no en la corteza occipital. La actividad de la glutaminasa activada por fosfato fue completamente inhibida por la 6diazo-5oxo-L-NOR leucina, lo que indica la especificidad de la valoración que provino de esta enzima mitocondrial específica activada por fosfato. La actividad de la GAD fue superior en casi dos veces en la CPFDL. Con respecto a la actividad de la GAD_{65} y $_{67}$, dos isoformas de la enzima, los ARNm y los estudios genéticos de *microarrays* mostraron un aumento en la CPFD en esquizofrénicos (42).

La mayor actividad de la glutaminasa activada por fosfato podría reflejar una regulación compensatoria hacia arriba (*up regulation*) de los mecanismos sintéticos para la conversión de glutamina a glutamato análogo a la mayor actividad de la tiroxina hidroxilasa compensatoria encontrada en estados hipodopaminérgicos. Esto corres-

pondería a la idea de un funcionamiento anómalo sinérgico tanto hipodopaminérgico como hipoglutamatérgico en la esquizofrenia (42).

Los datos presentados son consistentes con la hipótesis de que la esquizofrenia está asociada con anormalidades en la proyección del NMD a la CPF. Las conexiones entre la CPF y el NMD son recíprocas, donde una alteración tálamocortical es paralela a otra en las proyecciones corticotalámicas. Las neuronas piramidales de las capas 5 y 6 son la principal fuente de las proyecciones corticotalámicas y no se encontró evidencia de disminución de tamaño o número de ellas en la esquizofrenia, salvo en un estudio en que se halló disminución en la densidad neuronal en la capa 6 CPF. Se encontró, además, disminución en las ramificaciones proximales y distales de las neuronas piramidales de la capa 5 que es fuente del *input* DA del área tegmetal ventral (10, 36).

También hay evidencia de una disminución de las proyecciones dopaminérgicas del área tegmetal ventral en la CPFDL. La reducción de la densidad de los axones DA fue observada selectivamente en la capa 6 de la CPF área 9 en sujetos esquizofrénicos (10).

Las espinas dendríticas y los tallos dendríticos de las células piramidales son el principal blanco de los axones terminales DA en la capa 6 y la capa 5. La DA tiene un papel crítico en la regulación de la influencia de otros *inputs* en la actividad de las células piramidales (10).

Un cambio en la neurotransmisión DA en la capa 6 y la capa 5 de la CPF podría reflejar un cambio en la modulación del *feed back* (retroalimentación) corticotalámica en respuesta a un impulso (*drive*) tálamocortical anormal (37).

La reducción de las espinas dendríticas de las neuronas piramidales en lo profundo de la capa 3 no fue encontrado en sujetos con depresión mayor. Tampoco la reducción de la densidad de la inmunorreactividad del GAT1 en el axón de las células en candelabro en sujetos no psicóticos (33).

Estas alteraciones en circuitos tálamo prefrontales no son atribuibles al tratamiento con antipsicóticos.

Luego de la CPF, la formación del hipocampo fue la región más estudiada en la esquizofrenia. Múltiples estudios por imagen y *post mórtem* mostraron una ligera reducción bilateral en el volumen de la formación del hipocampo; observaciones *in vivo* con espectroscopía con emisión de protones encontraron reducción del N acetil aspartato en el hipocampo. Aunque los informes iniciales de desorganización o falta de concordancia de las neuronas de las capas superficiales de las adyacencias de la corteza entorrinal han sido ampliamente citados, estas observaciones no fueron replicadas en otros estudios. La reducción del volumen del hipocampo parecería no deberse a la disminución en el número de neuronas, aunque sí al tamaño del cuerpo neuronal. Esto sería concordante con la disminución del ARNm para sinaptofisina, marcadores presinápticos y dendríticos, como proteínas asociadas a microtúbulos en algunas subdivisiones del hipocampo. Estas observaciones serían similares a las halladas en la CPFD en la esquizofrenia (10).

Estudios en ratas indican que una lesión en la CPF aparece en la pospubertad luego de una lesión perinatal en el hipocampo (39, 40). Estudios en primates muestran que el "podado" en la adolescencia estaría relacionado con las sinapsis excitatorias pero no con las inhibitorias, y su *target* son las espinas dendríticas de las células piramidales. En la capa 3 de la CPFD, las ter-

minales de los axones colaterales intrínsecos, son más extensamente "podadas" que los axones de asociación cortical que proyectan a la CPFD. Las proyecciones de NMD son particularmente vulnerables a este proceso, hecho que provee material para sustentar la hipótesis subyacente de alteraciones en el circuito NMD-CPF en la esquizofrenia (10).

La esquizofrenia parecería ser consecuencia de múltiples interacciones de genes que, de modo individual, podrían tener relativamente poco efecto. Es poco probable que todos estos genes estén involucrados en todos los individuos que reúnen criterios para ser diagnosticados como esquizofrénicos (10). Los recientes estudios de expresión genética en la CPFD en esquizofrénicos revelan que el grupo de genes que expresan proteínas involucradas en la regulación del funcionamiento presináptico estaría alterado (10, 13). Aunque los sujetos con esquizofrenia parecerían mostrar alteraciones comunes en el control de la transmisión presináptica, difieren en la expresión de la combinación específica de genes que participa en esta alteración; esto es consistente con el modelo poligénico de este trastorno; y la heterogeneidad clínica con la que se presenta (10).

La neurregulina 1 (Nrg1) y la señalización del receptor a tirosin kinasa Erb B son esenciales para la formación y el correcto funcionamiento de múltiples sistemas; su alteración contribuye a la fisiopatología de distintas enfermedades, desde el cáncer hasta las alteraciones neuropsiquiátricas. La señalización de la Nrg 1 es importante en el desarrollo de la conectividad neuronal normal. Es de particular interés la conexión entre el déficit de la señalización Nrg1-ErbB4 y las alteraciones en la transmisión sináptica, la mielinización y la sobrevida de las neuronas y de la glía.

En 2002, Stefenson y colaboradores identificaron, en una población islandesa, siete haplotipos en el extremo 5' del gen de la Nrg1 relacionados con la esquizofrenia (cinco polimorfismos nucleótidos simples [SNPs] y dos microsatélites.

Se realizaron más de treinta estudios para buscar la asociación en distintas poblaciones, aunque no se ha podido replicar en todas. Más de 80 SNPs han sido identificados como de riesgo en el gen de la Nrg1, pero solo cuatro resultarían en cambios predictivos, aunque la ausencia de claras mutaciones haría pensar que cambios en el nivel de expresión de una o más isoformas de la Nrg1 contribuirían a la etiología de la esquizofrenia.

La Nrg1 es uno de los veinte genes que codifican ligandos para los cuatro receptores Erb; siete genes codifican ligandos para Erb1, nueve para Erb4 (entre ellos HB-EGF, epirregulina y betacelulina), Erb3 es más selectivo solo se le conocen como ligandos Nrg1, Nrg2 y neuroglicanos; Erb2 también llamado Her2/neu es un correceptor que no tiene ligandos propios pero forma heterodímeros con otros Erbs alterando sus propiedades de señalización.

Nrg1es un gen complejo que codifica 15 a 20 diferentes proteínas que son generadas por transcripción con seis promotores acoplados y un significativo grado de alternancia por *splicing*.

Las isoformas de Nrg1 han sido clasificadas en tres familias mayores tipo I, II y III, presentes en todos los vertebrados; y tres familias menores, tipo IV, V y VI, presentes solo en los primates.

La Nrg1 tiene una secuencia N terminal única de los tipos I, II y III y, presumiblemente, de los IV y VI.

El tipo I depende de un dominio transmembrana central y de una porción del dominio intracelular para entrar en la vía secretoria por liberación proteolítica del dominio de factor de crecimiento.

El tipo II tiene un dominio N terminal con características de señal clásica peptidérgica y dominio tipo Kringle que mediaría interacciones proteína-proteína.

Los tipos I, II, IV y V tendrían un dominio símil inmunoglobulina cerca del extremo N terminal. Este dominio Ig contribuye con interacciones específicas con la matriz extracelular modificando la distancia y la concentración del factor de crecimiento para actuar.

El tipo III de Nrg1 está mayormente limitado en su expresión a las neuronas, tiene un dominio N terminal rico en el aminoácido cisteína que forma el dominio transmembrana y tiene un dominio similar al EGF (factor de crecimiento epidermoide), amarrado a la membrana; presenta interacciones célula-célula (señalización yuxtácrina) y de tipo bidireccional que actúa como receptor y genera señalización en el receptor Erb.

Todas las variantes funcionales de Nrg1 contienen dominio similar a EGF (EFG-*like*) que es esencial para la interacción con el receptor Erb. El dominio EFG-*like* es seguido de una región *stalk* o tallo que es una región extracelular yuxtamembrana con implicancias funcionales; hay dos tipos de dominio *stalk*, α y β, y las formas de mayor afinidad son las β. Además, variaciones en la región *stalk* afectan la eficacia de las metaloproteasas para procesar los precursores transmembrana; siendo las formas largas mejores sustratos que las cortas.

El dominio intracelular C terminal (ICD) es necesario para el tráfico intracelular de proteínas. La variante larga del ICD cumple funciones de factor de transcripción inducible. Tanto la unión a Erb como la despolarización estimulan una gama secretasa intramembrana que cliva y libera el ICD, que translocado al núcleo, regula la transcripción de genes relacionados con la sobrevida neuronal y el mantenimiento y la maduración sináptica. Otra función de Nrg1-ICD es regular el crecimiento dinámico del cono y el tráfico de receptores de neurotransmisores. En esta última función, en la que se comporta como un receptor, requiere que toda la extensión de la Nrg1 sea presentada en la superficie celular. Solo el tipo III de Nrg1 se comportaría como receptor.

La sustitución de Val/Leu en el dominio transmembrana fue asociado con riesgo para desarrollar esquizofrenia y se piensa que esta alteración interfiere con la señalización bidireccional y contribuye con su patofisiología.

La Nrg1 es crítica para el desarrollo neuronal, la neurogénesis, la migración, la direccionalidad axonal y la direccionalidad y expresión de neurotransmisores, la sobrevida neuronal y el mantenimiento de la plasticidad de los circuitos.

La mayoría de los cambios en la secuencia de ADN que vinculan Nrg1 y esquizofrenia se localizan en regiones que no codifican a la proteína y se cree que producen sutiles cambios en los patrones y/o los niveles de expresión.

La fisiopatología de la esquizofrenia fue asociada con deficiencias subyacentes de numerosos sistemas neuronales y moleculares, que involucran a los oligodendrocitos, la señalización dopaminérgica prefrontal y estriatal, las interneuronas GABAérgicas corticales y la transmisión glutamatérgica mediada por NMDA. La señalización Nrg1-Erb puede afectar esos sistemas.

La Nrg1 es esencial en la direccionalización de la mielinización de los nervios periféricos y la alteración de la señalización ErbB en los oligodendrocitos trastoca la mielinización de los axones centrales y desregula ampliamente la señalización dopaminérgica. Además, regula la migración tangencial de las interneuronas GABAérgicas durante el neurodesarrollo temprano. Existen modelos de ratones adultos sin expresión neuronal de ErbB4 o heterocigotos con alteración del Nrg1 tipo III que presentan deficiencia en la población de interneuronas corticales. Estudios *in vitro* de respuesta a corto plazo de neuronas cerebelares y cerebrales, la aplicación de Nrg1 recombinante produjo expresión de receptor GABA-A por regulación transcripcional y modulación presináptica de la liberación de GABA (43).

En el desarrollo temprano la señalización Nrg1-ErbB es importante para la migración radial y la diferenciación de las neuronas piramidales y para el direccionamiento de las proyecciones glutamatérgicas del tálamo dorsal a la neocorteza (43, 44).

Hay una significativa reducción en los niveles de ARN AKT1 en la CPF de los esquizofrénicos consistente con la disminución de la proteína AKT1 en estudios de tejido *post mórten*. La disminución de AKT1 en el estudio de Thiselton y colaboradores fue evidente en la CPFDL, tanto en los cerebros de esquizofrénicos como en bipolares pero no en los controles sanos. No fue encontrada esta diferencia en la proteína AKT2 ni en la AKT3.

La vía de traducción de señal fosfatidil inositol 3 kinasa (PIK)-AKT es crítica en la sobrevida y el crecimiento celular.

El gen candidato DTNBP1 (*Distrobrevin Binding Proteín* 1) que influye en la señal AKT que promueve viabilidad neuronal, ha sido implicado tanto en el trastorno bipolar como en la esquizofrenia. Tanto el litio como la clozapina; y probablemente el ácido valproico, aumentarían la señalización AKT.

La AKT es instrumental en la transmisión dopaminérgica normal y en la expresión de conductas asociadas con la DA.

Variantes en la secuencia de ADN AKT1 fueron asociadas en el trastorno bipolar en el cromosoma 14q32 y también en la esquizofrenia.

AKT1 es una serina/treonina kinasa que con AKT2 y AKT3 integran la vía de traducción de señal que, junto a PI3K y GSK3β (glucógeno sintetasa finasa 3 Beta), regulan funciones como el metabolismo de nutrientes, la regulación transcripcional, el crecimiento y la sobrevida celular.

La AKT1, la AKT2 y la AKT3 son codificadas por genes diferentes.

La AKT1 es altamente expresada en el cerebro. Está involucrada en la sobrevida neuronal, el neurodesarrollo y, por la regulación $GABA_A$, media la inhibición sináptica regulando la excitabilidad y la plasticidad neuronal, sobre todo por la modulación glutamatérgica ejercida por la modulación $GABA_A$ y la memoria de trabajo. La AKT1 suprime la apoptosis de manera independiente a la transcripción.

El estudio de Emamian y colaboradores proveyó líneas convergentes de evidencia en relación a la vinculación entre la señalización AKT y la esquizofrenia. Variantes de ADN que contienen el gen de la AKT fueron asociadas en 268 familias europeas con esquizofrenia (*Irish Study of High Density Schizophrenia Families*). Estudios en otras poblaciones replicaron los hallazgos, pero otros no.

Estudios funcionales sugieren que el defecto en la señalización PI3K-AKT en los

esquizofrénicos podría ser debida a una disminución en la expresión de DTNBP1 que sostendría la viabilidad neuronal a través de los efectos neurotróficos de la vía AKT. Estas alteraciones de señalización podrían producir una vulnerabilidad de largo plazo para producir enfermedades mentales (45).

La determinación del total de la composición de los ácidos grasos de la corteza órbitofrontal (COF), área 10 de Brodmann, en tejido *post mórtem*, de esquizofrénicos libres de droga y otros tratados con antipsicóticos, en relación a controles sanos, dio como resultado una disminución de DHA, ácido decosa hexanoico, en un 20%, y un aumento del ácido vacénico, VA, en un 12%.

El DHA (22:6n-3) es el principal ácido graso poliinsaturado omega-3 del cerebro de los mamíferos, constituye alrededor del 15% del total. El ácido araquidónico (AA, 20:4n-6) es el principal ácido graso poliinsaturado omega-6 y constituye el 10% del total. Ambos se acumulan preferentemente en la membrana sináptica donde ejercen efectos opuestos en la proteín kinasa C (PKC).

El DHA inhibe y el AA y el ácido oleico (OA) estimulan, en estudios *in vitro*, la PKC que es la principal señal de transcripción molecular que activan los receptores acoplados a los fosfatidil inositoles.

Los mamíferos no sintetizan de novo los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 ó 6 y son enteramente dependientes de la dieta para mantener correctas concentraciones tanto centrales como periféricas.

Se sugirió que deficiencias en la dieta de ácidos grasos omega-3 podrían incrementar la gravedad de la sintomatología en los esquizofrénicos. Pacientes con primer episodio esquizofrénico libres de drogas presentaban en las membranas de sus glóbulos rojos déficits de ácidos grasos omega-3 y 6, lo que sugiere que estas deficiencias precederían la aparición del episodio. Tanto las concentraciones de DHA como de AA se normalizaban con el tratamiento crónico de antipsicóticos, coincidiendo con la mejoría sintomática.

El déficit en COF de DHA y AA y la elevación del ácido oleico (OA 18:1-9) y del ácido vacénico (VA 18:1n-7), ambos monoinsaturados, es mayor en pacientes libres de tratamiento antipsicótico, pero es menor con típicos y mucho menor, aún, con atípicos. Los antipsicóticos presentan alta afinidad antagonista por los receptores D2 y/o 5HT2a/c, ambos están acoplados a la fosfolipasa A2 (PLA2), que media el clivage en membrana de AA de manera calcio dependiente y de DHA de manera calcio independiente.

Los pacientes varones presentan mayores déficits que las mujeres. La conversión de ácido α linolénico a DHA es regulado por estrógenos, y se han encontrado niveles disminuidos de estrógenos en varones en su primer episodio psicótico. En contraste, el déficit de DHA en COF es mayor en mujeres que en varones con depresión monopolar, en relación a controles sanos.

Estos déficits podrían ser primarios o consecuencia de otras alteraciones fisiopatológicas que determinarían la enfermedad (46).

Importancia de la dopamina en la neurofisiopatología de la CPF

Estrés y actividad de la neurona DA y su relación con la CPF

Un estímulo estresante produce un mayor incremento de los niveles de dopamina en la corteza prefrontal con notables pocos cambios en la región estriatal límbica y dorsal. La lesión en la amígdala (Ag) tiende a bloquear el incremento de DA inducido por el estrés en la CPF.

La lesión en la CPF también afecta esta respuesta. Si la inervación DA a la CPF es lesionada, subsecuentes estresores causan un incremento mucho mayor de los niveles DA en el núcleo *accumbes* (NAcc) y, particularmente, en lo que refiere a la mayor duración de la respuesta. Esto podría relacionarse con los síntomas positivos observados en la esquizofrenia, vinculados con distintos estresores desencadenantes y la falla funcional de la CPF.

Lesiones con 6OHDA (6-hidroxi dopamina) en la CPF disminuyeron la actividad electrofisiológica basal de neuronas DA a nivel mesolímbico y VTA. La magnitud del incremento del potencial de acción dependiente de la DA liberada en el NAcc en respuesta a un desafío, puede estar aumentada cuando la respuesta DA en la corteza prefrontal está atenuada como estaría postulado en la esquizofrenia.

El estrés repetido también tiene importantes implicancias clínicas, en relación al sistema DA y la exacerbación de la esquizofrenia. El estrés crónico atenúa la actividad de base de la neurona DA. Esto podría posibilitar al sistema mostrar una respuesta magnificada a la actividad del estímulo y producir una respuesta sensibilizada DA (47).

Regulación de la liberación dopaminérgica, implicancias de la corteza prefrontal

La liberación varía en relación al tejido. La CPF mostró menores niveles de liberación en relación al NAcc a una frecuencia de estimulación dada. La dopamina liberada por flujo del impulso es rápidamente removida por el transportador DA º(DAT). Ratas con *knock out* de este transportador presentaron un *clearance* de dopamina 300 veces mayor que las ratas control.

La DA puede ser modulada por su síntesis; por la liberación por autorreceptores en la terminal dopaminérgica y por heterorreceptores. La liberación DA presenta dos componentes funcionales distintos, el componente fásico y el tónico. El fásico es una liberación de alta amplitud breve y pulsátil, que supone potenciales de acción para provocarlo y que es rápidamente removido por recaptación en el botón sináptico. El componente tónico implica niveles de DA en concentraciones muy bajas como para estimular el receptor intrasináptico, pero en nivel suficiente como para activar los receptores extrasinápticos, incluyendo el autorreceptor DA del terminal, lo que causa una inhibición de la liberación de la DA fásica.

El flujo del impulso neuronal es necesario para la liberación de DA en el estriado, que puede ser controlada por numerosos factores. La estimulación de los *inputs* corticales aumenta la liberación DA en el estriado que puede deberse a la estimulación de los cuerpos celulares DA o de las terminales DA.

La infusión de aminoácidos (AA) excitatorios en *subiculum* hipocampal aumenta la actividad de las neuronas DA y los niveles de DA en el estriado dependiente del impulso del flujo neuronal. Esto podría estar involucrado en la modulación de las respuestas a estímulos nuevos y condicionados.

La estimulación de la CPF genera, como resultado, impulsos que producen liberación de DA en el estriado. Por otro lado, la dopamina puede ser liberada de manera no dependiente del disparo de la neurona dopaminérgica, sino por vía de la estimulación glutamatérgica por aferencias del hipocampo, amígdala o NAcc mediante activación presináptica de los receptores NMDA o metabotrópicos glutamatérgicos en las terminales DA.

El glutamato también puede liberar ace-

tilcolina y serotonina en el estriado que pueden disparar la liberación de DA.

El NO facilita la liberación de glutamato y DA en el estriado de manera calcio dependiente. El NO induce el eflujo de glutamato en el estriado e, indirectamente, el aumento de los niveles de DA dependiente de receptores NMDA y AMPA en receptores presinápticos DA. Las lesiones en el *input* cortical causarían una disminución en la DA extracelular y en el glutamato en el estriado. Esta alteración en los niveles de la DA tónica producida por aferencias corticales podría alterar la liberación de DA dependiente de impulso y, consecuentemente, la dependiente de la conducta, mecanismo en el que podrían estar implicados los síntomas positivos de la esquizofrenia.

La modulación inhibitoria de la DA tónica sobre la DA liberada por el impulso podría desempeñar un particular papel cuando los sistemas de recaptación son inactivados por estimulantes. El DAT es altamente efectivo en remover la DA del botón sináptico antes de que escape al espacio extracelular el bloqueo del DAT hace que niveles muy altos de DA escapen al espacio extracelular, aumentando el *pool* de DA extracelular. Esta sería la condición por la que los psicoestimulantes ejercerían una acción terapéutica en el déficit atencional (ADHD) y por la que producirían síntomas psicóticos transitorios en personas normales y exacerbación de los síntomas positivos en los esquizofrénicos (47, 48). Pequeñas elevaciones de DA extracelular pueden ocurrir como consecuencia de un rápido *burst firing* y saturar los procesos de recaptación DA. El balance tónico/fásico de la DA fue postulado para entender la regulación normal y disfuncional de la DA, la fisiopatología de los síntomas positivos de la esquizofrenia, del abuso de drogas y del ADHD (47).

Es importantísimo señalar que en la corteza prefrontal las terminales DA localizados en las capas profundas de la corteza no contienen DAT (47).

La DA liberada en la CPF puede difundir libremente a mayores extensiones que en el NAcc y que en el estriado.

Una sustancial porción de DA que es liberada en la CPF es tomada y deaminada en los terminales noradrenérgicos, siendo la principal vía catabólica de la DA en la CPF la COMT (catecol-O-metil-transferasa) (30, 47). Esto tendría implicancias en la amplificación del flujo de información recibido por las neuronas piramidales, producido por la estimulación de los numerosos receptores D1 que se localizan en las terminales sinápticas de estas neuronas (47).

Se generó un modelo experimental que podría dar cuenta del disbalance de hiperdopaminergia estriatal D2 e hipodopaminergia D1 prefrontal en el neurodesarrollo y sus consecuencias en la adultez. La producción de un modelo de ratones transgénicos con sobreexpresión de receptores D2 en estadios tempranos del neurodesarrollo, limitada al estriado, que podía ser revertida con el agregado en la dieta de doxiciclina, por inhibición selectiva de la expresión genética de D2, permitió generar ratones adultos con deficiencias en tareas de memoria de trabajo y flexibilidad conductual sin otras deficiencias cognitivas.

La reversibilidad de esta sobreexpresión D2 producida en la adultez, no modifica las deficiencias en la memoria de trabajo.

Esto implica que las alteraciones de la sobreexpresión D2 en el neurodesarrollo produjo una deficiencia persistente en la adultez y que la expresión concurrente de recptores D2 transgénicos en el animal adulto no es responsable de las deficien-

cias cognitivas.

La sobreexpresión D2 en el estriado produjo impactos en los niveles de dopamina (DA), en las tasas de recambio de DA y en la activación de los receptores D1 en la CPF, todos estos son estados que impactan en la memoria de trabajo.

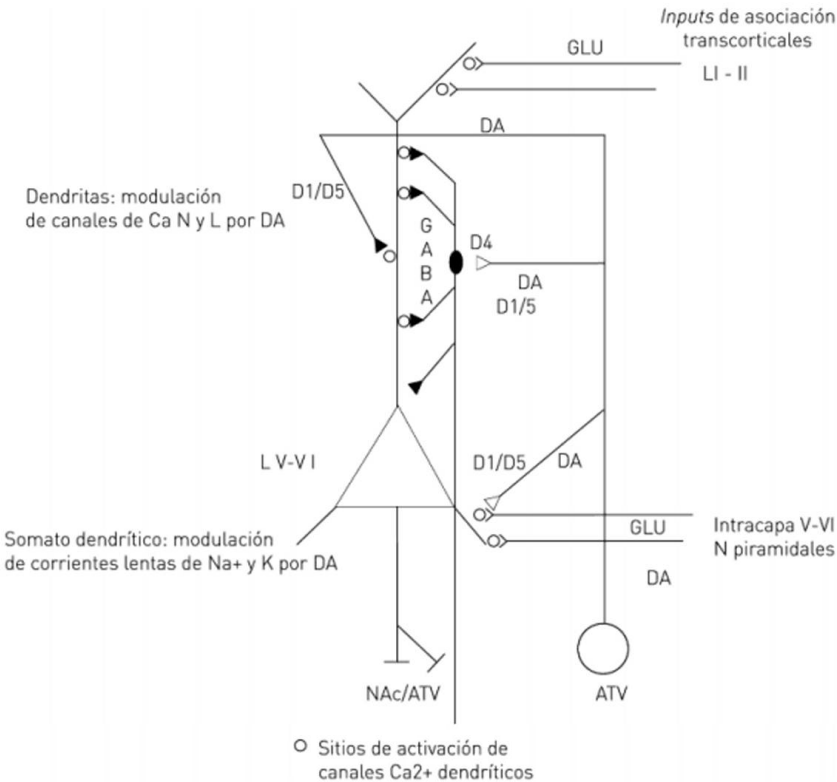
La sobreexpresión de receptores D2 en el estriado no produjo alteraciones morfológicas en la CPF; que sí están presentes en la CPF, sobre todo dorsolateral en los esquizofrénicos.

Además, este modelo presentó una inervación DA normal en CPF, con alteración funcional de la transmisión DA puesta en evidencia con la disminución de las tasas de recambio de DA. En pacientes esquizofrénicos se observa una inervación anormal DA en la CPF.

Funcionalmente, esta sobreexpresión D2 en el estriado afectó la activación de los receptores D1 en la CPF medial de los ratones, que es el equivalente funcional de la CPFDL de los primates humanos y no humanos.

Los ratones con sobreexpresión D2 mostraban una mayor actividad funcional D1 en la CPF, puesta en evidencia con la expresión del gen temprano inmediato c-fos al

FIGURA 3



Modificado de *Anthony A. Grace, Dopamine de Neuropharmachology: The Fifth Generation of Progress, 2002, Cap. 9, págs. 119-132.*

estímulo del agonista selectivo D1 cloro APB. Los ratones que inhibieron la sobreexpresión por doxicilina mostraron menor actividad funcional D1 en la CPF, por un posible proceso compensatorio del sistema.

La sobreexpresión de receptores D2 estriatales puede, indirectamente, afectar la función de la CPF a través de la vía córtico–estrio-tálamo-cortical y/o a través de las neuronas DA del ATV; en donde alteraciones de las proyecciones del mesencéfalo en el neurodesarrollo podrían alterar la expresión D2 en el estriado y producir el desequilibrio funcional en el adulto (49).

Mediante el uso del mismo modelo de sobreexpresión D2 en el neurodesarrollo selectiva al estriado y reversible, pudo observarse que los ratones con sobreexpresión D2 presentaron dificultades en tareas de coordinación operativa (*timing*) y dificultades motivacionales en tareas de recompensa con comida; siendo revertido el déficit motivacional con la disminución de la expresión D2, pero no la deficiencia en el *timing*.

Esta sobreexpresión D2 no altera el funcionamiento en el test de aprendizaje espacial ni en los test conductuales símil ansiedad.

El desempeño operante sería un indicador de sintomatología negativa. La deficiencia en la precisión del *timing* estaría basada en la dificultad de modular conductas basadas en la información temporal en un período (50).

DA y CPF

La estimulación D1 afecta la conductancia de Na^+ e incrementa el *plateau* del potencial de membrana y cambia la activación de los canales de Na^+ a potenciales más negativos. Este aumento en la excitabilidad, es también inducido por receptores D1 al disminuir las corrientes lentas de K^+. La estimulación D1 también activa la conductancia de los canales de Ca^{++} tipo L localizados en las dendritas proximales de las neuronas piramidales, incrementando su excitabilidad. Esta interacción fue postulada para explicar la modulación diferencial de los *inputs* aferentes de las neuronas piramidales (47).

El módulo de procesamiento básico dentro de la CPF consiste en una neurona piramidal de las capas profundas que proyecta al NAcc o ATV, y una interneurona gabaérgica. Las dentritas apicales y basales reciben *inputs* segregados funcionalmente de varias regiones corticales y subcorticales, mientras que la interneurona gabaérgica, que también es modulada por DA, ejerce influencias inhibitorias tanto sobre las dendritas apicales como en el soma piramidal. El *input* DA, al actuar sobre las neuronas y las dendritas piramidales, tiene la capacidad de modular los diversos *inputs* sobre estas neuronas. La DA actúa en receptores D1 y D5 modulando canales de Ca^{++} en las dendritas apicales con el propósito de pronunciar o aumentar la estimulación de señales aferentes atenuadas provenientes de regiones distales. La activación DA sobre neuronas gabaérgicas puede servir para suprimir información proveniente de las dendritas apicales. En contraste, la modulación DA sobre la región somatodendrítica amplifica los *inputs* de bajo nivel de las neuronas piramidales vecinas. El estímulo DA es propuesto para cambiar la respuesta primaria de la neurona piramidal, de una larga vía de aferentes a un estado de excitabilidad, para que por medio de la interacción con circuitos locales, pueda servir a las funciones de la memoria de trabajo. El *input* DA sobre virtualmente todas las dendritas de las neuronas piramidales en la CPF en los primates, provee una

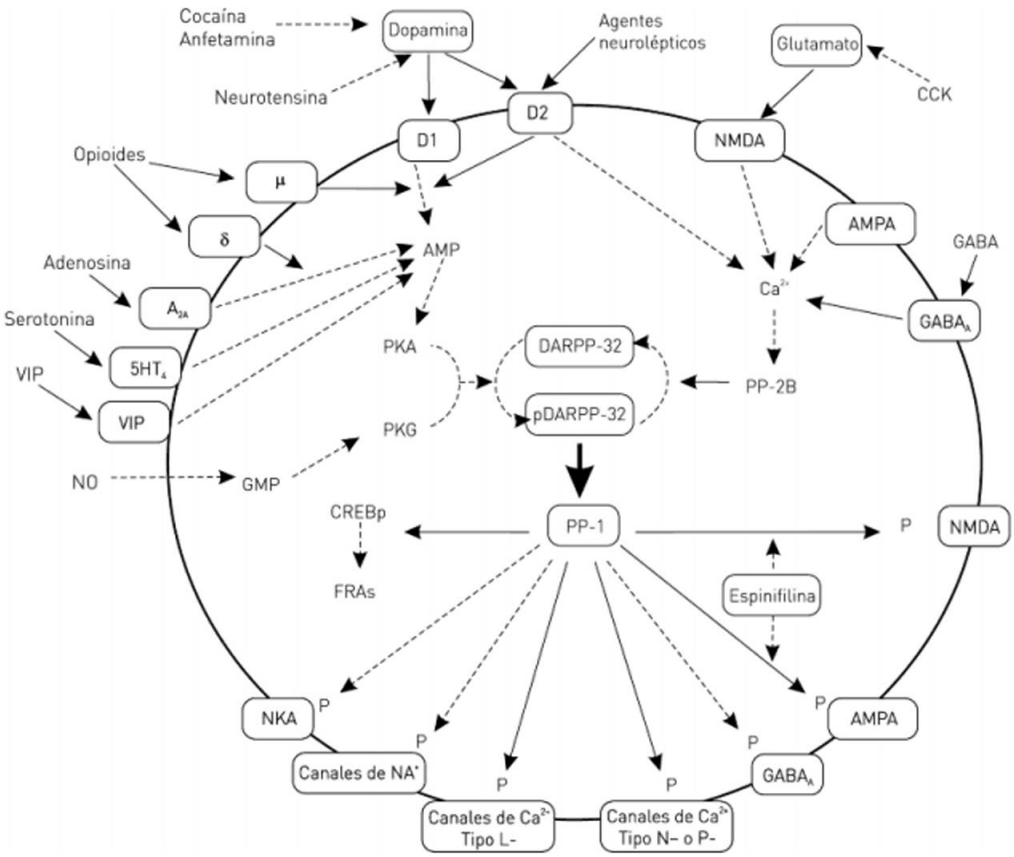
manera de regular la gran cantidad de aferentes glutamatérgicos que las neuronas piramidales reciben. La acción inhibitoria de la DA en la CPF ocurriría por excitación dopaminérgica de las interneuronas gabaérgicas que reciben inervación directa DA (47).

Las neuronas piramidales de la CPF presentan dos estados de potenciación de membrana alternando estados de hiperpolarización en condiciones de no disparo y un *plateau* de despolarización donde se dispara el potencial de acción. La DA desempeña un papel importante en sostener el *plateau* de despolarización y eventos dependientes de *inputs* excitatorios sincrónicos. La estimulación de los receptores D1 pueden aumentar la respuesta mediada por receptor NMDA en las neuronas piramidales de la CPF (39, 47). Los efectos de DA dependen del estado del potencial de acción de membrana. Los agonistas D1 causan un incremento en la excitabilidad de las neuronas de la CPF cuando están en estado de despolarización pero no en estado de hiperpolarización (47).

Efectos postsinápticos de la DA y CPF

Además de afectar la conductancia del

FIGURA 4



Modificado de Anthony A. Grace, Dopamine de Neuropharmachology: The Fifth Generation of Progress, 2002, Cap. 9, págs. 119-132.

Na+, la estimulación D1 también afecta la conductancia del Ca^{++} activada a alto voltaje. Los agonistas D1 y los análogos del AMPc cíclico reducen las corrientes de Ca^{++} de tipo N y P por procesos mediados por la PKA. Sin embargo, aumentan las corrientes de Ca^{++} de tipo L. La estimulación de los receptores D2 modula la conductancia de K^+ voltaje dependiente en el estriado. La respuesta a la estimulación D1 requiere, en gran parte, la participación de la cascada de mensajeros que involucra la fosforilación de DARPP-32 (fosfoproteína regulada por AMPc y DA). Esta fosfoproteína es un componente requerido en la cascada de señalización mediada por la estimulación del receptor D1 (47).

EL DARPP-32 tiene un rol central en la mediatización de la transducción de la señal en las neuronas medio espinosas en el estriado y en la CPF (47, 51). Ocuparía un lugar de "llave" regulatoria, y desempeñaría un papel importante en los cambios patofisiológicos de la función glutamatérgica y dopaminérgica de la CPF en la esquizofrenia. El receptor D1 y el receptor NMDA regulan en direcciones opuestas la fosforilación del DARPP-32, que es un potente inhibidor de la proteínfosfatasa 1 (PP1). La DA estimula el receptor D1, que vía AMPc y PKA fosforila el DARP-32 que inhibe el PP1; esto es sinérgico con diferentes proteínquinasas que incrementan el nivel de fosforilación proteica de sus blancos. Por el contrario, la estimulación del receptor D2 atenúa la activación de la adenilato ciclasa generada por D1 y activa la proteínfosfatasa 2B (PP2B) a través del Ca^{++} lo que generaría mayor desfoforilación de la DARPP-32. La DARPP-32 también fue encontrada en neuronas estriatales que no contenían receptores D1 pero que sí tenían encefalinas. La estimulación del receptor D2 causa desfoforilación de la DARPP-32 por vía de la calcineurina activada por el influjo de Ca^{++}. La DARPP-32 también está presente en áreas eferentes del estriado, el globo pálido, el núcleo entopeduncular y la sustancia nigra (51).

La DARPP-32 está significativamente reducida en la CPF de los esquizofrénicos en relación con la sinaptofisina 1 y la subunidad alfa de la calciocalmodulina dependiente de la proteínquinasa II (Alfa CaCmPKII) medidas en estudios *post mórtem* por *inmunoblotting*.

La DA a través del receptor D1 y de la PK dependiente de AMPc, estimula la fosforilación del DARPP-32. La DA a través del receptor D2, el glutamato a través del receptor NMDA, incrementan la actividad de la calcineurina con el resultado de la desfoforilación de la DARPP-32. En estado fosforilado, pero no en el desfosforilado, la DARPP-32 inhibe a la mayor serina/treonina proteínfosfatasa 1 (PP1). A través de esta inhibición, la DARPP-32 controla el estado de fosforilación y de actividad fisiológica de distintas proteínas, canales de Na+ voltaje dependiente, canales de Ca^{++} voltaje dependiente tipo L, P y N, la bomba de Na^+/K^+ ATPasa dependiente, receptor NMDA tipo NR1, receptor AMPA, receptor GABA A, factores de transcripción CREBpfras. En el estudio mencionado se midió el total de la DARPP-32 pero lamentablemente no su nivel de fosforilación, que fue medida solo en el área 9 de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda. Esto es de importancia porque parecería que la disfunción del circuito frontotálamo izquierdo y cerebelar derecho sería una característica estable o de rasgo en la esquizofrenia (24, 51).

Esta reducción de la DARPP-32 no fue observada en otro estudio *post mórtem* en el núcleo caudado, lo que hablaría de una

selectividad regional y en relación a otras fosfoproteínas como la sinapsina o la CAM PKII Alfa. Tampoco esta reducción de la DARPP-32 se explicaría por tratamiento con antipsicóticos, ya que esta disminución no fue encontrada en controles no esquizofrénicos con Alzehimer tratados con haloperidol ni en ratas con largo tratamiento con haloperidol (51).

Estudios con SPECT muestran menos receptores D1 en CPF pero no en el estriado en pacientes vírgenes de antipsicóticos; aunque el receptor D1 y la DARPP-32 están estrechamente vinculados, contrariamente a lo esperado, las ratas con *knock out* de receptores D1 presentan niveles de DARPP-32 normales. Sería necesario delimitar si la disminución de la DARPP-32 es una característica propia de la esquizofrenia o es una adaptación compensatoria a la patofisiología de la enfermedad (24, 51).

Otras proteínas, como la calcyon, estarían en la CPFDL de esquizofrénicos, presentando el doble de los niveles encontrados en sujetos sin patología psiquiátrica (12). La proteína calcyon potencia la interacción entre los receptores D1 acoplados a proteína Gs y los receptores heterólogos acoplados a la proteína Gq_{11}, lo que permite que los receptores D1 estimulen la cascada del fosfoinositol y la vía del AMPc. También regularía el estado de afinidad agonista del receptor D1.

Los antipsicóticos no alterarían las concentraciones de la calcyon. No se encontró aumentada esta proteína en bipolares ni en depresivos mayores. Tampoco se encontró aumentada la filamina A ni la espinifilina que se vinculan a receptores D2, ni la actina del citoesqueleto que sirven de puente para ensamblar varios componentes del complejo receptor D2. La filamina A promueve el agrupamiento de los receptores D2; mientras que la espinifilina probablemente permite que los receptores D2 activen la proteínquinasa 70s6 y la proteínfosfatasa 1. Este aumento de la calcyon podría estar dado por un desorden primario de la esquizofrenia o por una reacción compensatoria secundaria. La calcyon permite el acoplamiento del receptor D1 con la señalización del fosfoinositol; sería razonable esperar niveles de calcyon elevados en la CPF de esquizofrénicos que muestra un incremento en la hidrólisis del fosfoinositol en respuesta a agonismo D1. El agonismo D1 induciría en esquizofrénicos un incremento de la hidrólisis de los fosfoinositídicos mayor que en los normales.

Otra explicación de la sobreexpresión de la calcyon en la esquizofrenia es que produce una disminución de la proporción de sitios de alta afinidad para agonistas D1 en el receptor D1; la calcyon produciría un cambio en el receptor a un estado de baja afinidad para el agonista. La disminución de la proporción de sitios de alta afinidad para agonistas del receptor D1 ha sido demostrada en la esquizofrenia. El receptor D1 desempeña un papel esencial en la regulación de los circuitos que intervienen en la memoria de trabajo (WM) en la CPF DL (12). Este aumento de la proteína calcyon tendría un efecto sinérgico con la disminución de la DARPP-32 en la CPF de los esquizofrénicos.

Amígdala basolateral y relación con la CPF

El núcleo basolateral de la amígdala (NBLAg) presenta inervación DA. La DA causaría una disminución en la tasa de disparo (*firing rate*) de las neuronas de proyección por dos mecanismos, primero por efecto directo en las neuronas de proyección y, segundo, por efecto de activación de las interneuronas putativas de forma similar a la CPF. La DA además atenuaría las

aferencias de las estructuras límbicas, la CPF y del tálamo-núcleo-dorso-medial; mientras que potencia los aferentes provenientes de la corteza de asociación auditiva (Te3). Esto se produciría por una disminución en la amplitud de los potenciales excitatorios postsinápticos (EPSP) evocados en la CPF mediados por D1; combinado con un incremento, mediado por D2, a la resistencia a los *inputs*, que potenciaría los aferentes Te3.

La CPF produciría, además, una excitación de las interneuronas del NBLAg con la consecuente atenuación de los estímulos auditivos. En presencia de estimulación DA, la capacidad para reducir la respuesta Te3 por parte de la CPF estaría disminuida. La CPF es normalmente capaz de atenuar en la Ag las respuestas a los *inputs* sensoriales, que podría ser un mecanismo de disminución de la respuesta emocional a estímulos familiares o no amenazantes. Con la excesiva estimulación DA presente en la parte ventral de los ganglios de la base y NAcc en la esquizofrenia y la hipofrontalidad también presente en la esquizofrenia, la habilidad de la CPF para suprimir la respuesta emocional causada por la Ag estaría disminuida. Esto sería un mecanismo fisiopatológico importante para explicar la signosintomatología de la esquizofrenia (47).

Anormalidades glutamatérgicas y la CPF

Receptor a kainato

Meador y colaboradores examinaron ARNm transcriptos para distintas unidades de receptor a kainato en la CPF.

Encontraron un cambio en las subunidades en múltiples regiones de la CPF, con incremento en la expresión del ARNm para el GLU7 y disminución del ARNm para el receptor KA2 (el primero de baja afinidad y el segundo de alta afinidad para kainato) y normal expresión de las otras subunidades (52).

Receptor NMDA

Alkabian y colaboradores examinaron todas las subunidades NMDA en la CPF y no encontraron diferencias entre controles y pacientes esquizofrénicos en ninguna subunidad, pero la contribución del NR2d en el total de NR2 fue más elevado en los esquizofrénicos. En otro estudio el NR1 fue encontrado disminuido en la CPF superior. Dada la gran cantidad de dominios de *binding* del complejo receptor NMDA, los estudios de *binding*-receptor son difíciles de interpretar y además están sujetos a la elección del radioligando, con lo que es posible, entonces, que solo algunos de los sitios de *binding* en el receptor NMDA en la esquizofrenia estén alterados (52).

Receptor metabotrópico

Fueron estudiadas la expresión de ARNm de mGluR3 y mGluR5 en la CPF. Si bien no se encontraron diferencias con los controles para mGluR3, el mGluR5 estaba incrementado en la corteza órbitofrontal (área 11 Brodmann) pero no en las áreas 9 y 10 de Brodmann. El incremento fue a expensas de la mayor expresión de ARNm GluR5 en células piramidales de la lámina II. El mGluR5 pertenece al grupo de receptores metabotrópicos que estimula la fosfolipasa C, produciendo la hidrólisis de fosfatidil inositol y aumentando la producción de AMPc; mGluR3 forma parte del grupo de receptores que inhibe la formación de AMPc (52).

Transportador de glutamato

Existen cinco tipos de transportadores de aminoácidos excitatorios (EAAT) denominados de EAAT1 a EAAT5. El EAAT2 es expresado tanto en astrocitos como en neuronas y es el que está distribuido más ampliamente en el cerebro. Se demostró una disminución del ARNm para EAAT2 en la CPF en los esquizofrénicos (52).

Otros neuromoduladores y marcadores

La colecistokinina (CCK) aumenta la neurotransmición glutamatérgica. La CCK es coexpresada en subgrupos de neuronas gabaérgicas y glutamatérgicas de la corteza entorrinal. Estudios *post mórtem* de ARNm CCK en esquizofrénicos muestran una reducción de la expresión de CCK en la CPF y lóbulo temporal, con la participación de las células piramidales de la lámina VI.

El N acetil aspartil glutamato (NAAG) es un neuropéptido que se halla en neuronas glutamatérgicas y antagoniza los efectos del glutamato sobre el receptor NMDA. El NAAG es clivado por la carboxipeptidasa II, presente en la membrana glial, y genera glutamato y N metil aspartato (NNA). Se encontró disminución de la actividad de la carboxipeptidasa II en la CPF y el hipocampo, con incremento de los niveles de NAAG en la CPF de pacientes esquizofrénicos. Imágenes de RMN por espectroscopía *in vivo* revelaron una selectiva reducción del NAA (N acetil aspartato) en la CPFDL y la formación del hipocampo de esquizofrénicos. Esto sugeriría que el NAA, marcador de integridad neuronal, puede estar disminuido regional y específicamente en la esquizofrenia en forma secundaria a la disminución de la carboxipeptidasa II (52).

Neuroimágenes funcionales y la CPF en la ezquizofrenia

No se ha delineado una única anormalidad neurofuncional que sea patognomónica de la enfermedad. La disfunción estructural y/o funcional de regiones interconectadas de la corteza y del sistema límbico están presentes en mayor o menor grado, produciendo mayores o menores características fisiopatológicas en cada individuo, y es la CPF quien desempeña un papel especial. Cuando la actividad o el metabolismo cerebral son medidos globalmente los valores que los pacientes presentan son relativamente normales, lo que sería poco esperable si la esquizofrenia fuera un trastorno degenerativo primario. Bajo condiciones de reposo (sin requerir actividades motoras o cognitivas, ni someterlos a sensaciones específicas) los pacientes no presentan anormalidades (53). Sin embargo, fueron descriptos cambios en la lateralización de la función cerebral (23, 25, 53).

Valorados durante la activación cognitiva, los pacientes tienden a tener diferencias con los controles normales, en particular anormal actividad prefrontal durante pruebas que involucran la memoria de trabajo (WM). También muestran déficits en la corteza cingulada, alteraciones frontotemporales y otras relaciones intercorticales durante otras tareas cognitivas como la de recuerdo verbal, *stroop test* y otros (53).

Alteraciones funcionales de la CPFDL

Habría una respuesta prefrontal anormal a distintas actividades cognitivas diseñadas para acceder a y/o controlar los circuitos neuronales frontales, en particular la memoria de trabajo. El sitio prefrontal afectado con mayor frecuencia es la CPFDL. Hasta hace poco tiempo esta anormalidad era vista fisiológicamente como una hiporrespuesta; sin embargo, también se ha reportado una hiperrespuesta prefrontal. La hiperrespuesta fue observada con estudios de RMIf (resonancia magnética funcional) más que por PET (tomografía por emisión de positrones); pues la RMIf emplea cortos períodos para evaluar información. Esto sugiere que las alteraciones anatómicas y/o químicas en la CPF en la esquizofrenia pueden manifestarse como un inadecuado sobrerreclutamiento de los circuitos neuronales prefrontales durante desafíos cognitivos relativamente breves y

fallas para sostenerlo en períodos prolongados (24, 28, 53).

Esquizofrénicos gemelos monocigotas discordantes mostraron hipofunción de la CPF acompañada de hiperfunción hipocámpica durante el WCST (18, 19, 9).

La sobreactivación y la disminución en la activación han sido descriptas en sujetos normales en contexto de dificultoso rendimiento. Golberg y colaboradores encontraron que sujetos sanos en condición de rendimiento con tareas duales de memoria de trabajo más ensombrecimiento auditivo y verbal, tenían un significativo decremento en el rendimiento y en el flujo sanguíneo de la CPFDL. Calicott y colaboradores demostraron que sujetos normales exigidos más allá de sus capacidades también mostraban una disminución de su respuesta en la CPFDL (28, 53).

La sobreactivación de la CPFDL en la esquizofrenia tiene un antecedente en la literatura de imágenes neurocognitivas normales. En 1999, Rympa y Espósito encontraron en sujetos sanos con prolongados tiempos de reacción (indicador de dificultad con las tareas) mayor respuesta neuronal en la CPFDL. El grado de hiper o hipofunción de la CPFDL es predicha por la disminución del N acetil aspartato, una medida de integridad celular por resonancia magnética con espectroscopía. Distintas líneas de evidencia sugieren el papel prominente de la disfunción dopaminérgica. En primates no humanos la función óptima de la dopamina es necesaria para el funcionamiento fisiológico de la CPFDL y para maximizar la WM (53).

En modelos experimentales, una alteración corticolímbica de la vía hipocampal inducida en animales en la etapa del neurodesarrollo, produciría algunas características de la esquizofrenia incluyendo deterioro en la memoria de trabajo, disminución de NAA y desregulación dopaminérgica (39, 40).

La corteza cingulada anterior (CCA) dorsal desempeña un papel importante en la vigilancia, la atención y la atención sostenida; es activada por un conjunto de tareas que requieren estímulos respuesta selectivos en un marco de información competente como en el *stroop* test, tareas complejas de control motor, fluencia verbal y memoria de trabajo. Habría una disminución en la activación de la CCA. En la esquizofrenia. La CPF órbitofrontal y la CCA ventral fueron ligadas con mayor frecuencia a la emoción (53).

Tanto el aumento como la disminución de la actividad de los ganglios de la base ha sido reportada. Desde 1974 son conocidas las investigaciones de Ingvar y Franzen en flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF) en la esquizofrenia, hecho que sugiere una redistribución del flujo con relativamente bajo flujo en áreas frontales y mayor flujo en cortezas posteriores (22, 53).

Habría indicios de disfunciones en la lateralización funcional en la esquizofrenia. La sobreactivación del temporal derecho fue vista en los primeros estudios. Con relación a la conectividad funcional y a las distintas relaciones interregionales, estudios de WM mostraron coactivación de la CPF, la CCA y estructuras parietales (53).

Bertolino y colaboradores encontraron un fuerte correlato entre NAA en CPFDL (indicador de integridad neuronal) y la activación del rCBF (flujo sanguíneo cerebral regional) durante el WCST; no sólo en CPFDL sino también en otros sitios que involucran vías en la WM. Esto no fue evidenciado en controles sanos y podría reflejar un paso limitante en el desarrollo de la esquizofrenia (31, 53).

Hay evidencia neurofuncional de interre-

laciones anormales entre la CPF y las áreas témporo-límbicas. Weinberger y colaboradores encontraron en gemelos monocigotas discordantes para la esquizofrenia una relación inversa entre el volumen del hipocampo (variable estructural con que mejor diferencia al gemelo enfermo) y el grado de activación de la CPFDL durante procesos cognitivos prefrontales (variable fisiológica mejor diferenciada en los gemelos). Esto sugiere que las alteraciones de la conectividad límbica–neocortical sería consistente pero no confirmatorio de una alteración en el neurodesarrollo. Se sugirió que un desarrollo o una plasticidad anormales de la conectividad del hipocampo afectaría el desarrollo y la función de la CPF o, alternativamente, que ambas regiones sean puestas en riesgo por el mismo mecanismo patológico. Meyer – Lindenberg y colaborares pusieron en evidencia una alteración en la conectividad funcional en la esquizofrenia caracterizada por una hipofrontalidad y un incremento de la actividad témporo–hipocampal y del cerebelo (53).

Mediante evaluaciones de fluencia verbal y PET apareció mayor diferencia de activación entre sujetos normales y esquizofrénicos. La activación prefrontal y cortical no estaba acoplada en normales y no presentaba el mismo patrón en pacientes. Se encontraron alteraciones en la interconexión neuronal entre las regiones frontales, así como entre la corteza frontal y temporal en esquizofrénicos en tareas de procesamiento semántico en estudios que utilizaron modelos ecuacionales estructurales (53).

Según Anderson, el compromiso de la conectividad entre las regiones prefrontales, algunos núcleos talámicos y el cerebelo serian la causa fundamental del déficit cognitivo en la esquizofrenia (24, 53). La evidencia en imágenes funcionales cerebrales es consistente con la noción de que la esquizofrenia involucra una alteración en las interacciones neuronales y muchas de las características de la esquizofrenia pueden ser vistas como una disfunción en circuitos interregionales; en donde la CPF podría desempeñar un papel especial. Desde 1974, Ingvar y Franzen vincularon la hipofrontalidad del flujo cerebral regional con retraimiento, inactividad, aislamiento social y baja capacidad para conseguir un objetivo en los pacientes. La disfunción del lóbulo frontal es consistentemente relacionada frecuentemente con síntomas negativos y déficits cognitivos, en particular, las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo (53).

A esquizofrénicos y esquizoafectivos libres de tratamiento por más de dos semanas, comparados con voluntarios sanos, se les aplicó una prueba seriada de aprendizaje verbal (análoga al *California Verbal Learning Test*) mientras se les realizaba una tomografía por emisión de positrones (PET) con [18F] fluoro desoxiglucosa, luego se les realizó una resonancia magnética (RM).

Se encontró mayores índices metabólicos relativos en la sustancia blanca frontal, el cuerpo calloso, el fascículo longitudinal superior y en el núcleo de sustancia blanca del lóbulo temporal. Estos índices eran más pronunciados en el centro de los grandes tractos de sustancia blanca, especialmente en las partes frontales del cerebro y en la cápsula interna.

También presentaron un metabolismo relativo de glucosa significativamente menor los lóbulos frontal y temporal, el núcleo caudado, la circunvolución cingulada y el núcleo dorsomedial del tálamo.

La prueba seriada de aprendizaje verbal se utiliza para medir memoria de trabajo y

memoria a largo plazo.

Se han encontrado alteraciones de cantidad, distribución e integridad estructural de los oligodendrocitos de la sustancia blanca en la CPF de esquizofrénicos. El empaquetamiento más apretado de los axones, la poca presencia de agua entre los axones y/o la disminución del volumen celular de los oligodendrocitos, son factores que podrían vincularse con los índices metabólicos mayores (54).

Se evaluaron a esquizofrénicos a los que se les midió por resonancia magnética espectroscópica H1 (1H RMS) niveles de glutatión (GSH) en la corteza frontalmedial posterior (CFMP), que no difirieron de los controles sanos, pero en donde hubo una significativa correlación negativa entre los niveles de GSH y la gravedad de la sintomatología negativa en los pacientes.

La CFMP está conformada por dos partes funcionalmente distintas, una superior que incluye las áreas 8 y 9 de Brodmann, y una inferior que comprende parte de la corteza cingulada anterior, áreas de Brodmann 24 y 32.

El GSH desempeña un papel principal en la modulación de los sitios sensibles a la reducción en los receptores NMDA.

En la escala SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) se evidenció una correlación significativa negativa para cuatro de las cinco subescalas, en aplanamiento afectivo, alogia, apatía y anhedonia-asociabilidad, pero no en dificultades de atención. Esto se correlacionó con la subescala para síntomas negativos de la BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) pero no con la BPRS total o con la BPRS para síntomas positivos (55).

Efectos del tratamiento antipsicótico

Seguimientos longitudinales mostraron que la hipofunción cortical en pacientes crónicos es marcadamente estable en el tiempo y no resulta modificada por el largo tratamiento con antipsicóticos. Las anormalidades funcionales prefrontales vistas en la esquizofrenia no fueron observadas en otras enfermedades que también precisan tratamiento con neurolépticos, como la enfermedad de Huntington. En estudios con gemelos monocigotas concordantes para la esquizofrenia, pero que difieren en su historia de ingesta de neurolépticos, se encontró que la mayoría de los gemelos con menor exposición a neurolépticos tenían mayor hipofrontalidad. Estudios que examinaron el metabolismo o el flujo sanguíneo cerebral en pacientes medicados y no medicados no mostraron diferencias significativas (22, 53).

Se encontraron alteraciones funcionales del lóbulo frontal en parientes de primer grado de pacientes esquizofrénicos, que nunca fueron tratados con neurolépticos u hospitalizados y pacientes jóvenes que nunca habían recibido neurolépticos (9, 53).

Es indiscutible que los pacientes esquizofrénicos responden en forma deficiente a las tareas cognitivas que ponen en juego la patofisiologia prefrontal, WCST (*Wisconsin card sorting test*), el *N back test*, la Torre de Londres y otros. Distintos estudios encontraron una correlación significativa entre la actividad neural prefrontal y la función cognitiva, sugiriendo que estas dos variables están paradigmáticamente vinculadas. La patofisiologia prefrontal no puede ser considerada como un epifenómeno patognomónico. Una *performance* cognitiva exigua no produce por sí misma un cuadro psicopatológico esquizofrénico.

Rendimientos insuficientes fueron reportados en pacientes con Huntington y ancianos normales. Pacientes a quienes se les tomó el WCST mostraron menor rendi-

miento que los sujetos normales, pero activaron más la región anterior de la CPF, no así en los normales (53).

Resonancia magnética estructural, CPF y esquizofrenia

Existirían variaciones fisiológicas en el volumen cerebral medido por RM. Mc Carley encontró, en relación a la variabilidad y la confiabilidad de la RM estructural, menos de 1% de variación en sustancia gris, blanca y líquido cefalorraquídeo (LCR) valorados en sujetos con RM con dos días de diferencia. En 23 estudios de RM realizados a mujeres durante un año hay una variación del 1,2% del volumen de la cavidad intracraneal, lo que da idea de las variaciones fisiológicas del volumen de la sustancia gris y blanca cerebral. En la esquizofrenia, la mayoría de los estudios (81% de un metaanálisis de 31 estudios), no encontraron anormalidades del contenido total cerebral, aunque el 77% informó un agrandamiento de los ventrículos laterales, el 67% del tercer ventrículo y ninguno de los tres estudios que evaluaron el cuarto ventrículo reportaron anormalidades. A pesar de la presencia de alteraciones funcionales, las imágenes estructurales de RM del lóbulo frontal no mostraron hallazgos consistentes. El 55% describieron reducción de volumen, lo que sugiere que la reducción del volumen del lóbulo prefrontal podría ser pequeña o cercana al umbral de resolución de la RM (56).

En un estudio de RMI con optimización morfométrica basada en volumen de voxeles, se encontraron diferencias selectivas regionales en sustancia gris en el tálamo mediodorsal y en la CPF medial y ventral en los esquizofrénicos. Los investigadores informaron, además, una relación entre la pérdida de volumen de sustancia gris y la historia familiar de esquizofrenia (20).

Se notaron anormalidades frontotemporales en pacientes esquizofrénicos y la gravedad en la sintomatología negativa reflejaba la anormal integridad de la CPF medial. En pruebas corregidas en relación al volumen intracraneal mostraban un volumen de sustancia gris relativo significativamente menor y un mayor volumen de LCR. La diferencia regional más significativa observada fue en el tálamo mediodorsal, sobre todo en el izquierdo. También fueron observadas diferencias significativas en la corteza occipitoparietal, corteza premotora, corteza prefrontal medial y orbitaria y en el lóbulo temporal inferolateral. La tasa de disminución de la sustancia gris en la esquizofrenia en relación a la edad no fue significativamente diferente que la de los sujetos sanos. Lo que implicaría que no hay aceleración de la pérdida de sustancia gris en la esquizofrenia (lo que hablaría de una encefalopatía estática y no progresiva). La mayor educación en los pacientes fue asociada con una relativa preservación del volumen de la sustancia gris talámica. La sustancia gris de la CPF ventromedial, mostró diferencias significativas con respecto al menor volumen en relación a la historia familiar positiva para esquizofrenia (20).

En otro estudio fue evaluado un grupo de esquizofrénicos contra voluntarios sanos con RMI y mostraron una disminución significativa en el volumen de la región inferior de la CPF con una inversión significativa de la normal asimetría de la corteza parietal inferior. El volumen de sustancia gris de la CPF superior fue significativamente diferente en los esquizofrénicos y los varones esquizofrénicos tenían menor volumen de sustancia gris en la CPF inferior que en los controles (las mujeres no). La corteza prefrontal media y la orbital no mostraron diferencias en sus volúmenes. El giro temporal

superior tampoco presentó diferencias significativas. La corteza parietal inferior izquierda presentó menor volumen de sustancia gris en los esquizofrénicos. El giro supramarginal derecho fue significativamente mayor en los esquizofrénicos que en los controles. El giro supramarginal izquierdo fue menor en su volumen. Los sujetos normales presentaban un volumen de la CPF superior derecha mayor que la izquierda, en cambio, los esquizofrénicos no (25).

En otra investigación fueron evaluados pacientes esquizofrénicos adolescentes en el comienzo de su enfermedad, con RMI en dos tomas separadas por dos o tres años y comparados con voluntarios sanos. Los esquizofrénicos mostraron un menor volumen del tálamo y de la CPF (26). La mayor diferencia relativa de volumen talámico y de CPF implicaría un proceso más grave de la enfermedad que en el adulto. Habría fuerte evidencia de que los esquizofrénicos tienen menor volumen de la CPF que los controles, moderada evidencia de menor volumen talámico, alguna evidencia de mayor volumen del cuarto ventrículo y ninguna evidencia de progresión en el tiempo, salvo el del vermis posteroinferior en los varones (26).

Resonancia magnética de tensión de difusión

Este estudio provee información sobre orientación e integridad de las fibras describiendo la difusión de agua local para cada voxel y puede señalar la difusión relativa a cada uno de ellos, describir la direccionalidad, la velocidad y la orientación de un sistema. La difusión puede ser isotrópica, con una distribución equitativa en el sistema, como ocurre en el LCR, o anisotrópica, con un gradiente de direccionalidad, como ocurre en los tractos de fibras de la sustancia blanca. Los factores que afectan esta última forma en la sustancia blanca incluyen la densidad de las fibras, el grado de mielinización, el diámetro de las fibras, y la direccionalidad similar o no de las fibras en el voxel (57).

En la esquizofrenia aparece una menor difusión anisotrópica en la sustancia blanca en las porciones inferiores de la CPF, también fue reportada menor difusión anisotrópica en la sustancia blanca de los dos hemisferios, extendida desde la región frontal a la occipital (57).

En un estudio morfométrico longitudinal con tensor de difusión, con morfometría basada en voxeles de sustancia blanca en pacientes con primer episodio esquizofrénico, los pacientes presentaron alteraciones volumétricas de la sustancia blanca en el primer episodio. También exhibieron déficits volumétricos de sustancia blanca de los lóbulos frontal y temporal posterior, así como aumento volumétrico de la unión frontoparietal bilateral.

Medidos luego de dos a tres años perdieron una considerable cantidad de sustancia blanca longitudinal en la corteza temporal medial e inferior, lo que daría cuenta de una progresiva degeneración en los primeros años de la enfermedad y de alteraciones previas a su desencadenamiento (58).

PET y SPECT en la CPF

Densidad del receptor D1 DA a nivel prefrontal

Distintas líneas de investigación basadas en estudios clínicos, preclínicos y *post mórtem* convergen en señalar que la deficiencia de la transmisión DA a nivel prefrontal estaría involucrada en la patofisiología de los síntomas negativos y del deterioro cognitivo en la esquizofrenia. La función cortical DA tiene un impacto inhibitorio sobre la función DA subcortical (2, 3, 4, 57).

La mayoría de los receptores DA en la CPF son D1. Estarían localizados mayorita-

riamente en las espinas dendríticas piramidales, y con mayor abundancia en dendritas distales.

En estudios *post mórtem* no hay evidencia de alteración de los receptores D1 en la CPFDL de pacientes esquizofrénicos y la expresión del gen del receptor D1 no se encuentra alterada. En contraste, estudios *in vivo* con PET con SCH2390C11 reportaron una disminución de la densidad de los receptores D1 en pacientes jóvenes esquizofrénicos en la CPF. No se encontraron diferencias significativas en otras regiones estudiadas (cortezas cingulada anterior, temporal y occipital y estriado). La disminución de la densidad del receptor D1 en la CPF fue correlacionado con la gravedad en los síntomas negativos y el escaso rendimiento en el WCST (57).

Resonancia magnética espectroscópica

La espectroscopia con P^{31} permite la evaluación de los fosfolípidos y fosfatos de alta energía. Puede medir distintos picos magnéticos correspondientes con productos o sustratos que contienen P31. Pettegrew y colaboradores evaluaron 11 pacientes con el primer episodio esquizofrénico libres de tratamiento farmacológico, en la CPFD encontraron una disminución de los fosfomonoésteres (PMES) y del P inorgánico, con un incremento de fosfodiésteres (PDES) y el ATP, lo que reflejaría un gran recambio de membranas y una menor utilización energética. Estos resultados coinciden con la hipótesis de podado sináptico y de la disminución metabólica en la CPF durante el primer episodio (57).

Espectroscopía protónica

Todos los estudios de espectroscopía con RM, tanto en la CPF como en la corteza temporal, mostraron una disminución de la señal NAA. Berttolino y colaboradores incluyeron pacientes medicados, no medicados, pacientes que nunca tomaron medicación neuroléptica y esquizofrénicos de comienzo temprano. La señal de NAA estaba reducida selectiva y bilateralmente en la CPF dorsolateral y la corteza perihipocampal. Deicken y colaboradores, mediante el uso de una técnica similar en pacientes crónicos, replicaron los resultados y además encontraron una reducción de la señal NAA en la corteza cingulada y el tálamo. Rakow y colaboradores señalaron una disminución de la señal TGLX correspondiente a glutamato, glutamina y GABA en la CPFDL (57).

Conclusiones

La CPF y, específicamente la CPFDL, es una corteza de asociación heteromodal que está particular y selectivamente alterada en la esquizofrenia. Las cortezas de asociación hetereromodal integran información emocional, motora y sensitiva, evaluándola y produciendo respuestas conductuales complejas. Muchos son los factores patogénicos y estresores ambientales propuestos para generar esta alteración. La disfunción producida genera alteraciones cognitivas presentes en forma duradera y estable en el curso de la enfermedad, especialmente en la memoria de trabajo, causando fallas en la activación selectiva de la CPF y en su vinculación con la activación de otras cortezas, la corteza parietal y la CPFVM. Esto fue puesto en evidencia por estudios paramétricos en RMIf con tareas de retrospección espacial N-*back*.

La CPFDL (áreas 9 y 46) presenta una disminución en su conectividad sináptica, con una especificidad regional con respecto a otras cortezas en la disminución del neuropilo, con aumento de la densidad neuronal y disminución del tamaño de los

somas neuronales. Hay una disminución del NDM del tálamo, sobre todo en las capas medias, con una disminución del volumen del mismo. También hay disminución de las aferencias provenientes de ATV en las capas medias y profundas, 5 y 6 de la CPF.

La alteración de la conexión tálamocortical se ve agravada en la adolescencia, donde disminuyen gran parte de las sinapsis excitatorias de la capa 3 profunda, con el podado fisiológico, coincidiendo esto con la aparición de los pródromos y el desencadenamiento de la enfermedad. Esta alteración en los circuitos de la CPF produce fallas en el normal control que esta presenta en los circuitos córticotalámicos, córtico-estrio-tálamo-corticales y córtico-tálamos-cereberales, produciendo disfunciones en la regulación del filtro talámico y estados de hiperdopaminergia subcortical secundarios, relacionados con los síntomas positivos.

Además, la disfunción en la CPFDL produce fallas en el normal apagado de la amígdala ante situaciones novedosas o eventos ya conocidos.

En relación a los receptores, hay una disminución en la concentración de receptores D1 en la CPFDL; y aumento de la concentración de NAA, que es un marcador de integridad neuronal.

La neurotransmisión gabaérgica también estaría alterada con una disminución tanto de la enzima GAD (transportador de GABA) y de la GAT (enzima de síntesis del GABA), en las capas medias de la CPF.

Las alteraciones de la neurotransmisión DA generan fallas en la amplificación normal de las señales, del flujo de información que reciben las neuronas piramidales.

Las cascadas de segundos mensajeros relacionados con el receptor D1 también se presentan alteradas, hay un aumento en la proteína calcyon y una disminución de la DARPP-32. Esta última es un punto nodal de vinculación de varias cascadas de señalización, sobre todo de la dopaminérgica y de la glutamatérgica; con la consiguiente desregulación en la fosforilación de múltiples proteínas, canales iónicos, receptores de membrana, enzimas y factores de transcripción, como el CREB y el fras, que junto al aumento del receptor metabotrópico GlumR5, que estimula la fosfolipasa C, aumentan la hidrólisis del fosfatidil inositol en la CPF.

Existiría una alteración específica regional de las proteínas de la maquinaria de liberación presináptica de neurotransmisores, dependientes del impulso nervioso, y están disminuidas en su concentración las sinaptofisinas y, particularmente, las VAMP, lo que genera una fallida liberación dependiente de Ca^{++}.

Las alteraciones descriptas contribuyen al estado de hipodopaminergia e hipoglutamatergia funcional de la CPF que generan las alteraciones primarias y secundarias puestas en evidencia en la signosintomatología de la esquizofrenia.

La CPF desempeña un papel central en la fisiopatología de la esquizofrenia y es probable que futuros descubrimientos sobre su etiología y mecanismos fisiopatológicos contribuyan a la prevención, el mejor tratamiento y la rehabilitación.

Referencias bibliográficas

1. Weinberger D. Schizophrenia and related disorders. Neuropshychofarmacology: The fifth generation of progress. Edited by Kenneth L Davids, Dennis Charney, Josep Coyle y Charles Nemeroff. American College of Neuropsychopharmacology 2002. Section VI; 639-640.

2. Thaker G. K y Carpenter Jr. W T. Advances in schizophrenia. Nature Medicine 2001 June. 7 (6):667-671.

3. De Eurasquin, G. Neurodesarrollo y esquizofrenia. La paradoja de la teoría dopaminérgica: Vino nuevo en Odres viejos. Vertex Rev Arg de Psiquiat. 2002. Vol 8:189-19.

4. Arroyo MB, Parellada Rodón E, Pertegaz B y Coll S. La esquizofrenia. Medicina 2000 Noviembre. 49:2066-2079.

5. Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z y Mark M. Behavioral and Intellectual Markers for Schizophrenia in Apparently Healthy Male Adolescents. 1999 September. Am J Psychiatry 156; (9):1328-1335.

6. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray R y Poulton R. Evidence for early-chilhood, pan-developmental impairment specific to schizophrenia disorder. Arg Gen Psychiatry 2002 May; 59:449-456.

7. Cannon M, Jones P, Huttunen M, Tanskanen A, Huttunen T, Rabe-Hesketh S, Murray R. School performance in finnish children and later development of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1999 May;56:457-463.

8. Cannon M, Jones P, Gilvarry C, Rifkin L, McKenzie K, Foerster A y Murray R. Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. Am J Psychiatry 1997 November. 154;11:1544-1550.

9. Callicot J, Egan M, Mattay V, Bertolino A, Bone A, Verchinksi B, Weinberger D. Abnormal fMRI response of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2003;160:709-719.

10. Lewis D. Neural circuitry aproaches to understanding the pathophysiology of schyzophrenia. Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress. Edited by Kenneth L Davids, Dennis Charney, Josep Coyle y Charles Nemeroff. American College of Neuropsychopharmacology 2002. Schizophrenia and related disorders. Weinberger. Cap 53; 729-743.

11. Cruz D, Eggan S, Azmitia E, Lewis D. Serotonin1A receptors at the axon initial segment f Prefrontal Pyramidal nuurons in schizophrenia. Am J Psychiatry 2004;161:739-742.

12. Koh P, Bergson C, Undie A, Goldman P, Lidow M. Up regulation of the D1 Dopamine receptor-interacting protein, Calcyon, in patients with schizophrenia. American Medical Association 2003;60:311-319.

13. Halim N, McClintock B, Hyde T, Weinberger D, Kleinman J y Lipska B. Presynaptic proteins in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia and rats with abnormal prefrontal development. Molecular Psychiatry 2003. November; 8:797-810.

14. Davidson M y Hatvey P. Schizophrenia: Course over the lifetime. Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress. Edited by Kenneth L Davids, Dennis Charney, Josep Coyle y Charles Nemeroff. American College of Neuropsychopharmacology 2002. Schizophrenia and related disorders Weinberger Cap 47:641-655.

15. Zieher LM. De la neurona a la mente. Niveles de acción de los psicofármacos. Integración SNC-cuerpo-mente. Psicofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas. 3ra. Edición L. Ursino 2003 Abril:1-12.

16. Schiffman, J, Ekstrom M, LaBrie J, Schulsinger F, Sorensen H, Mendick S. Minor Physical Anomalies and schizophrenia spectrum disordes: a prospective investigation. 2002 February. Am J Psychiatry 159(2):238-243.

17. Buka S, Tsuang M, Torrey F, Klebanoff M, Berntein D, Yolken R. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. Arch Gen Psychiatry 2001 Nov. (58):1032-1037.

18. Rosa A, Peralta V, Cuesta M, Zarzuela A, Serrano F, Martinez-Larrea A, Fañañás L. New Evidence of Association Between COMT Gene and Prefrontal Neurocognitive Function in Healthy Individuals From Sibling Pairs Discordant for Psicosis. Am J Psychiatry 2004;161:1110-1112.

19. Goldberg T, Egan M, Gscheidle T, Coppola R, Weickert T, Kolachana B, Goldman D, Weinberger D. Executive subprocesses in Working Memory. Arch Gen Psychiatry 2003;60:889-896.

20. Ananth H, Popescu I, Critchey H, Good C, Frackowiak R, Dolan R. Cortical and Subcortical Gray Matter Abnormalities in Schizophrenia Determined Through Structural Magnetic Resonance Imaging With Optimized Volumetric Voxel-Based Morphometry. Am J Psychiatry 2002:159:1497-1505.

21. Goldberg T y Green M. Neurocognitive functioning in patientes with schizophrenia: an overview. Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress. Edited by Kenneth L Davids, Dennis Charney, Josep Coyle y Charles Nemeroff. American College of Neuropsychopharmacology 2002. Schizophrenia and

related disorders. Weinberger. Cap 48; 657-669.

22. Hill K, Mann L, Laws K, stephenson C, Nimmo-Smith I, McKenna P. Hypofrontality in Schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. Acta Psychiatrica Scandinavica 2004; 110:243-256.

23. Wiegand L, Warfield S, Levitt J, Hirayasu Y, Salisbury D, Heckers S, Bouix S, Schwartz D, Spencer M, Dickey C, Kikinis R, Jolesz F, McCarey R, Shenton M. An In Vivo MRI Study of Prefrontal Cortical Complexity in First-Episode Psychosis. Am J Psychiatry 2005;162:65-70.

24. Mendrek A, Laurens K, Kiehl A, Ngan E, Stio E y Liddle P. Changes in distributed neural circuitry function in patients with first-episode schizophrenia. British Journal of Psychiatry 2004;185:205-214.

25. Buchanan R, Phil A, Arango C, Lefkowitz D, McMahon R, Barta P, Pearlson G. Morphometric assesment of the heteromodal association cortex in schizophrenia. Am J psychiatry 2004;161:322-331.

26. James A, James S, Smith D, Javaloyes A. Cerebellar, Prefrontal Cortex, and Thalamic Volumes Over two time points adolescent-onset schizophrenia. Am J Psychiatry 2004. June. 161:6;1023-1029.

27. Ritter L, Meador-Woodruff J, Dalack G. Neurocognitive measures of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. Schizophrenia Research 2003 657-73.

28. Jasma J, Ramsey N, van der Wee N, Kahn R. Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI Study. Schizophrenia Research 2004 vol 68 °23159-171.

29. Kraepelin, E. La demencia precoz. 1996 Editorial Polemos 1ª edición: 3-7 y 105.

30. Bertolino A, Caforio G, Blasi G, De Candia M, Latorre V, Petrizzella V, Altamira M, Nappi G, Papa S, Callicot J, Mattay V. Interaction of COMT Val 108/158 Met genotype and Olanzapine treatment on Prefrontal Cortical function in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2004. October;161:1798-1805

31. Kim J, Kwon J, Park H, Youn T, Kang D, Kim M, Lee D, Lee M. Functional Disconnection Between the Prefrontal and Parietal Cortices During Working Memory Processing in Schizophrenia: A [15O] H2O PET study. Am J Psychiatry 2003;160:919-923.

32. Yue Chen ED, Grossman L. Cinnamon Bidwell D, Yurgelun-Todd SA, Gruber DL, Levy Ken Na y Philip S. Holzman. Differential activation patterns of occipital and prefrontal cortices during motion processing Evidence from normal and schizophrenic brains. Cogn Affect Behav Neurosci 2008 September; 8(3):293–303.

33. Pierri J, Chaudry A, Woo T y Lewis D. Alterations in chandelier neuron axon terminals in the Prefrontal Cortex of schizophrenic subjects. Am J Psychiatry 1999 November.156:11.1709-1719.

34. Selemon L, Mrzljak J, Kleinman J, Herman M, Goldman-Rakic P. Regional specificity in the neuropathologic subtrates of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2003;60:69-7.

35. Glantz L y Lewis D. Decreased dendritic spine density on Prefrontal Cortical Pyramidal neurons in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2000;57:65-73.

36. Black J, Kodish I, Grossman A, Klintsova A, Orlovskaya D, Vostrikov V, Uranova N, Greenough W. Pathology of layer V pyramidal neurons in the Prefrontal Cortex of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2004; 161:742-744.

37. Akil M, Pierri J, Whitehead R, Edgar C, Mohila C, Sampson A y Lewis D. Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the Prefrontal Cortex in schizophrenic subjects. Am J Psychiatry 1999 October. 156:1580-1589.

38. Cingulate Cortex, an Subregion of the Prefrontal Cortex, in Subjects With Schizophrenia. Am J Psychiatry 2004;161:882-888.

39. O`Donnell P, Lewis B, Weinbergr D y Lipska B. Noenatal hipocampal damage alters electrophysiological properties of Prefrontal Cortical neurons in adult rats. 2002. September. 12:975-982/1047.

40. Goto Y y O`Donnell P. Prefrontal lesion reverses abnormal mesoaccumbens response in a animal model of schizophrenia. Biol Psychiatry 2004;55:172-176.

41. Bussatto G, Pilowsky L, Costa D, Ell P, David A, Lucey J, Kerwin R. Correlation between reduce in vivo benzodiazepine receptor binding and severity of psychotic symptoms in schizophrenia. Am J Psychiatry 1997 January. 154:56-63.

42. Gluck M, Thomas R, Davis K, Haroutunian V. Implications for altered Glutamate and GABA metabolism in

the Dorsolateral Prefrontal Cortex of Aged schizophrenic patients. Am J Psychiatry 2002 July. 159:1165-1173.

43. Tamale David A. Mechanisms of neuregulin action N I H Manuscript PMC 2009 January 13.

44. López-Benedito G, Cautinat A, Sanchez JA, et al., Tangential neuronal migration controls axons guidance: a role for Neuregulin-1 in Thalamocortical axon navigation. Cell 2006; 125:127-142.

45. Thiselton DL y cols. AKT1 Is Associated with Schizophrenia Across Multiple Symptom Dimensions in the Irish Study of High Density Schizophrenia Families. Biol Psychiatry 2008; 63:449-457.

46. Mac Namara RK y cols. Abnormalities in the fatty acid composition of the postmortem orbitofrontal cortex of schizophrenic patients: Gender differences and partial normalization with antipsychotic medications Schizophrenia Reserch 91 2007; 37-50.

47. Grace A. Dopamine. Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress. The fifth generation of progress. Edited by Kenneth L Davids, Dennis Charney, Josep Coyle y Charles Nemeroff. American College of Neuropsychopharmacology 2002. Schizophrenia and related disorders. Weinberger. 9;119-135.

48. Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin R, Seibyl J, Bower M, van Dyck C, Charney D, Innis R y Laruelle M. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. Am J Psychiatry 1998 June. 155:761-767.

49. Kellendonk C, Simpson E, Polan J, Malleret G, Vronskaya S, Winiger V, Moore H y Kandel E. Transient and Selective Overexpression of Dopamine D2 Receptors in the Striatum Causes Persistent Abnormalities in Prefrontal Cortex Funtioning. Neuron 49, 603-615, Februari 16, 2006.

50) Drew M, Simpson E, Kellendonk C, Herzberg W, Lipatova O, Fairhurst S, Kandel E y cols. Transient Overexpression of Striatal D2 Receptors Impairs Operant Motivation and Interval Timing. The Journal of Neuroscience, July 18 2007. 27(29):7731-7739.

51) Albert K, Hemming H, Adamo A, Potril S, Akbariab S, Sandman C, Cotman C, Bunney W, Greengard P. Evidence for decreased DARPP-32 in the Prefrontal Cortex of patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2002; 59:705-712.

52) Meador-Woodruff J, Kleinman J. Neurochemistry of schizophrenia: glutamatergic abnormalities. Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress. Edited by Kenneth L Davids, Dennis Charney, Josep Coyle y Charles Nemeroff. American College of Neuropsychopharmacology 2002. Schizophrenia and related disorders. Weinberger. Cap 52; 717-728.

53) Berman K. Functional Neuroimaging in schizophrenia. Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress. Edited by Kenneth L Davids, Dennis Charney, Josep Coyle y Charles Nemeroff. American College of Neuropsychopharmacology.2002. Schizophrenia and related disorders. Weinberger 2002. Cap 54, 745-756.

54) Buchsbaum M, Buchsbaum B, Hazlett E, Haznedar M, Newmark R, Tang Ch, y Hof P. Índice metabólico relativo de la glucosa más elevado en la sustancia blanca de los pacientes con esquizofrenia. Am J Psychiatry (Ed Esp) 2007; 10:555-564; Am J Psychiatry 2007; 164:1072-1081.

55) Matsuzawa D, Obata T, Shirayama Y y cols Negative Correlation between Brain Glutathione Level and Negative Symptoms in Schizophrenia: A 3T 1H-NRS Study. PLoS ONE 3(4): e 1944. doi:10.1371/jounal.pone.0001944. April 9, 2008.Editor: Bernhard Baune, James Cook University, Australia.

56) McKarley R. Structural magnetic resonance imaging studies in schizophrenia. Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress. Edited by Kenneth L Davids, Dennis Charney, Josep Coyle y Charles Nemeroff. American College of Neuropsychopharmacology 2002. Schizophrenia and related disorders. Weinberger. Cap 55; 757-773.

57) Weinberger D y Laruelle M. Neurochemical and neuropharmacological imaging in schizophrenia. Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress. Edited by Kenneth L Davids, Dennis Charney, Josep Coyle y Charles Nemeroff. American College of Neuropsychopharmacology. 2002. Schizophrenia and related disorders. Weinberger. Cap 59; 833-855.

58) Withford T, Grieve S, Gomes L, Brennan J, Harris A, Gordon E y Williams L. Alteraciones volumétricas de la sustancia blanca en el primer episodio de esquizofrenia: estudio morfométrico longitudinal con tensor de difusión. Am J Psychiatry (Ed Esp) 2007; 10:565-572; Am J Psychiatry 2007;164:1082-1089.

Segunda Parte

Abordajes terapéuticos de la esquizofrenia y de las psicosis no esquizofrénicas

7

Aportes conceptuales básicos sobre esquizofrenia

Federica Hansen

Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave caracterizada por síntomas positivos, negativos y cognitivos que influyen en casi todos los aspectos de la actividad mental, tales como la percepción, la atención, la memoria y las emociones. Los síntomas se relacionan con diferentes grados de alteraciones funcionales y sociales que persisten (1). Las definiciones y los criterios para establecer el diagnóstico de esquizofrenia han experimentado muchos cambios importantes a lo largo de la historia. En este capítulo se considerará el sistema clasificatorio actualmente utilizado en Psiquiatría, el DSM IV TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, o *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*; American Psychiatric Association, 2000), en el que los principales criterios son los delirios, las alucinaciones y el lenguaje desorganizado (reflejo de un pensamiento desorganizado), comportamiento catatónico o gravemente desorganizado, síntomas negativos (por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia). Estos sistemas de diagnóstico operativo, si bien permiten unificar el idioma nosográfico, su rigidez y simpleza descriptiva hacen que sea imprescindible tener presente las descripciones clínicas clásicas relacionadas con una semiología dimensional y basadas en el desarrollo de modelos teóricos psicopatológicos, en el momento de elegir la estrategia terapéutica (psicológica y psicofarmacológica) más adecuada para un paciente (2).

El modelo de esquizofrenia predominante hasta hace dos décadas ha sido el concepto kraepeliniano de enfermedad degenerativa, conocida como *demencia precoz*; sin embargo, con el avance de las neurociencias ha surgido la hipótesis de que podría tratarse de una enfermedad del neurodesarrollo (3). Surgen, así, tres instancias posibles en las que podrían aparecer las alteraciones en el desarrollo cerebral: pre o perinatal, periadolescente, o tras el inicio de la enfermedad (como proceso progresivo neurorregresivo). Considerar al cerebro como un "órgano plástico" introduce el concepto de "órgano determinado y determinante" que lo desplaza de la visión puramente biológica de ser una organización fija de redes neuronales con conexiones definitivas que se determinan al término del desarrollo precoz. La plasticidad da cuenta de la capacidad de cambio de la red neuronal modulable en función de los acontecimientos, que pueden modificar el

estado anterior (4). La teoría de la *neuroplasticidad,* que involucra los genes que regulan la conectividad sináptica en períodos críticos del desarrollo, explica su fundamento en la existencia de:

a) alteraciones en la migración neuronal y la formación de conexiones anómalas;

b) citoarquitectura anormal en la corteza entorrinal;

c) anomalías en la difusión mediante neuroimágenes de la sustancia blanca.

Los estudios neuropsicológicos de pacientes esquizofrénicos han demostrado deficiencias cognitivas, especialmente en las funciones ejecutivas, asociadas a la corteza prefrontal dorsolateral. Así, la teoría del desarrollo epigenético estructural-funcional *bidireccional* del cerebro postula una modificación genómica por la actividad funcional durante el desarrollo, es decir, una regulación de la expresión génica dependiente de la actividad. La bidireccionalidad estaría dada por la modificación que las proteínas podrían ejercer sobre el ARN, y éste a su vez sobre el ADN; a diferencia de la teoría de epigénesis predeterminada *unidireccional* (el ADN determina el ARN, y el ARN a las proteínas) (5).

Estas teorías intentan explicar la etiología y la fisiopatología de la enfermedad, camino de utilidad para el estudio del blanco terapéutico y fundamento neurobiológico del tratamiento farmacológico. Por ejemplo, la neurogénesis y la gliogénesis pueden inducirse en adultos mediante la utilización de fármacos (5, 6). Sin embargo, no se dispone de ninguna teoría etiológica unitaria de la enfermedad.

Gran número de estudios sugieren que los sistemas de neurotransmisores involucrados en los procesos fisiopatológicos son el dopaminérgico, el glutamatérgico, el serotoninérgico, el gabaérgico, el colinérgico y el opiodérgico (5).

Dentro del marco del tratamiento, el primer foco para tratar han sido los síntomas positivos (relacionados con el sistema dopaminérgico fundamentalmente), y luego se agregaron como diana también los síntomas negativos. Actualmente el déficit neurocognitivo que se asocia con la esquizofrenia es considerado un campo potencial para el tratamiento psicofarmacológico. Cada vez más, los investigadores manifiestan que el déficit cognitivo es una característica nuclear de la enfermedad, y no sólo la consecuencia de sus síntomas o de los tratamientos de la esquizofrenia (7). Con el descubrimiento de las propiedades antipsicóticas de la clorpromazina (1952) se inició un camino distinto en el tratamiento del paciente psicótico, fundamentalmente porque se pasó del tratamiento hospitalario al ambulatorio. Sin embargo, frente al avance de las neurociencias y los exhaustivos trabajos de investigación, no se ha logrado resolver globalmente la problemática de la esquizofrenia (8). Los avances científicos auguran un acercamiento destinado a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

El tratamiento farmacológico es un componente fundamental de la estrategia exhaustiva para el tratamiento de la esquizofrenia. La farmacoterapia racional puede contribuir en gran medida al alivio de los síntomas y a una recuperación psicosocial más amplia de los individuos afectados (9). El objetivo a corto plazo es la compensación del episodio agudo, y la reducción sintomática que ponga en riesgo la vida del paciente y/o la de terceros. El objetivo a largo plazo del tratamiento farmacológico consiste en minimizar los síntomas y déficits funcionales, permitiendo la mejor reinserción social posible. No existe hasta el momento una estrategia distinta para cada

subtipo de esquizofrenia, excepto para la catatonía que se utilizan benzodiazepinas (10).

Los fármacos indicados para tratar esta patología son los *antipsicóticos*. Se utilizan habitualmente para tratar los síntomas positivos (alucinaciones, delirios, conducta y lenguaje desorganizados) y los síntomas negativos (anhedonia, alogia, abulia, aplanamiento afectivo y retraimiento social). Estos medicamentos también se usan para tratar la agresión y la hostilidad, y para la reducción de la ansiedad y de la conducta suicida. Los *ansiolíticos*, los *antidepresivos* y los *estabilizadores del estado de ánimo* se administran a menudo como adyuvantes (9).

Neurotransmisores

Desde el punto de vista neuroquímico la teoría dopaminérgica clásica aún hoy sigue vigente. En efecto, los fármacos que no ejercen de acción dopaminérgica carecen de efecto antipsicótico. En 1963, Carlsson y Lindquist sugirieron la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia basándose en el potente antagonismo dopaminérgico de los neurolépticos clásicos sobre receptores de las vías mesolímbicas/mesocorticales (área A10). En cambio, el bloqueo de la vía nigroestriatal (área A9) se encontraba relacionado con los efectos extrapiramidales agudos y crónicos. Con la aparición de la clozapina, un antipsicótico con un perfil de acciones farmacológicas variado y una débil acción dopaminérgica, surgieron nuevas hipótesis bioquímicas (6).

Existen distintas teorías que intentan dar cuenta de la fisiopatología de la esquizofrenia y en las que estarían implicados diferentes neurotransmisores: la dopamina (DA), la serotonina (5-HT), el glutamato, la acetilcolina (Ach) y el GABA.

La liberación de DA en el estriado, la actividad de la DOPA decarboxilasa y la densidad de receptores D_2, se encontrarían elevados en los pacientes con esquizofrenia. También estaría alterada una variante del gen de la catecol-o-metiltransferasa (COMT) que incrementa el catabolismo de la DA en la corteza prefrontal, junto a la disminución de la actividad dopaminérgica cortical de los receptores D_1, los que estarían asociados con las alteraciones neurocognitivas de la enfermedad, aunque faltan pruebas que lo confirmen definitivamente. El apoyo que acompaña esta hipótesis es la leve mejoría que aparece en la cognición bajo el tratamiento con fármacos antipsicóticos de segunda generación, que incrementan los niveles de dopamina prefrontal, dando cuenta del papel de este neurotransmisor en estos síntomas (5). En síntesis, existiría un aumento de la actividad dopaminérgica subcortical, receptores D_2; y una disminución de la actividad dopaminérgica cortical, receptores D_1.

La hipótesis glutamatérgica nace de los efectos antagonistas de la fenciclidina y la ketamina sobre los receptores NMDA que inducen e incrementan los síntomas de la esquizofrenia, tanto los positivos como los negativos. El glutamato es uno de los neurotransmisores en las vías integradoras relacionadas con funciones cognitivas superiores (alteradas en la esquizofrenia) (10). Los mecanismos subyacentes a estos efectos incluyen toxicidad en las neuronas del hipocampo y la corteza frontal, interacciones recíprocas entre el sistema dopaminérgico y glutamatérgico, y arborizaciones anómalas durante el desarrollo de la inervación glutamatérgica, que llevarían a un descenso en la liberación de glutamato en el cerebro (6). De allí que las drogas antiglutamatérgicas pueden implementarse en el tratamiento de esta enfermedad. Aún queda por determinar si los déficits gluta-

matérgicos son consecuencia de una disfunción dopaminérgica o si son ellos los elementos conductores. Ambos modelos muestran dos posturas teóricas que se complementan entre sí: el dopaminérgico explica principalmente los síntomas positivos y la disfunción prefrontal, mientras que el glutamatérgico explica los síntomas negativos (5).

En relación a la 5-HT, se postula un descenso en la densidad de receptores 5-HT_{2A} y un incremento de receptores 5-HT_{1A} corticales. Existen tanto vías serotoninérgicas como dopaminérgicas que proyectan hacia los ganglios de la base, y están interrelacionados puesto que la 5-HT, a través de los receptores 5-HT_2, puede inhibir la liberación de DA a ese nivel (10).

En la vía nigroestriada la Ach se relaciona con la DA, ya que a ese nivel la neurotransmisión colinérgica es inhibida por la DA.

La hipótesis gabaérgica postula una insuficiente inhibición a través del GABA de la dopamina. El GABA (neurotransmisor inhibitorio) modifica la función dopaminérgica inhibiendo su liberación presinápticamente. En consecuencia, una disminución del GABA provocaría un aumento de la dopamina en la vía mesolímbica, lo que se considera un factor clave en la fisiopatología de la esquizofrenia (10).

Antipsicóticos

El término "neuroléptico" (del griego "toma al nervio") se acuñó para designar a la clorpromazina cuando se descubrieron sus propiedades antipsicóticas. Luego, se introdujeron otros antipsicóticos, de diferentes familias químicas, entre los que se destaca el haloperidol. Todos eran englobados bajo el nombre de "neurolépticos" porque provocaban un síndrome neuroléptico clásico, caracterizado por retraso psicomotor, neutralidad emocional, indiferencia afectiva, reducción de la iniciativa y enlentecimiento del procesamiento de la información (8).

El mecanismo de acción de los antipsicóticos es complejo e implica a varios sistemas de neurotransmisores, que explican algunos de sus efectos terapéuticos y adversos. No existen antipsicóticos libres de la potencialidad de producir efectos adversos, justamente, dado que involucran una gama de sistemas de neurotransmisores. Lo que es común a todos, sea típico o atípico, es la propiedad de fijarse al receptor D_2, lo que se denomina afinidad, y esta es su característica principal e ineludible, ya que es el mecanismo más íntimamente relacionado con la actividad antipsicótica. Sin embargo, en la esquizofrenia, la función dopaminérgica no sería homogénea (hiperfunción subcortical e hipofunción cortical prefrontal), por lo que su bloqueo mejoraría la sintomatología positiva asociada con la vía mesolímbica, y empeoraría la sintomatología negativa asociada con la vía mesocortical (8). Además, interactúan en mayor o menor medida sobre otros subtipos de receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, histaminérgicos, alfa adrenérgicos y muscarínicos. Este panorama multirreceptorial es el que hay que considerar al momento de prescribir un antipsicótico, ponderando los efectos terapéuticos deseados y los posibles efectos adversos, según su modo de acción.

En la actualidad, el término antipsicótico "neuroléptico", "típico", "clásico" o "de primera generación" se reserva para aquellos antipsicóticos que producen tal síndrome, a diferencia de los antipsicóticos "atípicos" más nuevos o de "segunda generación", cuya introducción se inicia en la década de 1990 con la aprobación por parte de la FDA

de la clozapina para el tratamiento de la esquizofrenia resistente, y cuya distinción clínica principal es el perfil de efectos secundarios que provocan.

No existe una definición consensuada acerca de la *atipicidad*, aunque están descriptas sus características fundamentales que las diferencian de los típicos:

A. Producen menos efectos secundarios extrapiramidales agudos y subagudos que los típicos, con similar eficacia antipsicótica que los agentes clásicos (criterio clínico).

B. Basada en un criterio neuroquímico, es la afinidad por el receptor D_2. Explica la atipicidad basada en la velocidad de disociación del receptor dopaminérgico, es decir que, una vez unido al receptor, posee la capacidad de disociarse rápidamente de él, mientras que los típicos lo hacen más lentamente. De allí que con los típicos el efecto terapéutico se acompaña de extrapiramidalismos. La disociación rápida del receptor D_2 permite una mejor acomodación de la transmisión dopaminérgica, disminuyendo la probabilidad de hiperprolactinemia y extrapiramidalismos.

C. Postula la atipicidad basada en la mayor capacidad relativa de bloqueo de los receptores $5\text{-}HT_{2A}$ que el bloqueo que ejercen sobre los D_2, lo que produce menos extrapiramidalismos y mejoría en la sintomatología negativa. Los antipsicóticos atípicos, a diferencia de los neurolépticos, poseen la capacidad de aumentar la actividad dopaminérgica y/o colinérgica en la corteza prefrontal. Este hecho podría explicar, al menos en parte, la mejoría que se observa en la sintomatología negativa y la disfunción cognitiva en los pacientes esquizofrénicos bajo tratamiento con antipsicóticos atípicos. La explicación para este hallazgo sería que el bloqueo de receptores $5\text{-}HT_{2A}$ aumentaría la liberación de dopamina en el área mesocortical. El aripiprazol produce, además, una activación de receptores $5\text{-}HT_{1A}$ en esta área, incrementando la liberación de dopamina.

D. La atipicidad se asocia con la capacidad de funcionar como agonista parcial de los receptores D_2. El único fármaco comercializado con estas características es el aripiprazol. Se propone que su efectividad está dada por la combinación de su actividad agonista parcial sobre los receptores D_2 y $5\text{-}HT_{1A}$, con acción antagonista sobre el receptor $5\text{-}HT_{2A}$ y $5\text{-}HT_2$ (11). El aripiprazol tiene una gran afinidad por el receptor D_2 pero posee menor actividad intrínseca que la dopamina, de ahí su actividad como agonista parcial. Estas características hacen que se lo llame "regulador dopaminérgico-serotoninérgico": la actividad antagonista postsináptica en presencia de dopamina permite disminuir la hiperfunción dopaminérgica en el sistema mesolímbico en la esquizofrenia, con la consecuencia de una mejoría en los síntomas positivos; y la actividad agonista a nivel mesocortical en presencia de un déficit de dopamina en esa área da como resultado una mejoría en la sintomatología negativa y cognitiva.

Hay que tener en cuenta que *atipicidad* no es sinónimo de *ideal*, ya que como se ha dicho anteriormente, no son fármacos exentos de efectos secundarios y, si bien inducen menos extrapiramidalismos, la aparición creciente de otros efectos adversos importantes, como los cardiovasculares y los endocrinometabólicos, hacen que se reconsidere la relación ventaja-desventaja de estos antipsicóticos entre sí y frente a los antipisicóticos clásicos (8).

Referencias bibliográficas

1. Lieberman J, Perkins D (2008). Cap 20: El primer episodio. *Tratado de Esquizofrenia*. Ars medica. Barcelona. 351-362.

2. D´Alessio L, Avigo L, Stingo N (2003). Tratamiento psicofarmacológico de los trastornos psicóticos en distintas etapas evolutivas. Primera parte. *Psicofarmacología*. 20:7-12.

3. Keshavan M, Gilbert A, Diwadkar V (2008). Cap 5: Teorías del neurodesarrollo. *Tratado de Esquizofrenia*. Ars medica. Barcelona. 67-81.

4. Zieher LM (2007). De la neurona a la mente: natura-nurtura en la conformación temprana del fenotipo conductual. *Psicofarmacología*. 43:9-16.

5. Javitt D, Laruelle M (2008). Cap. 6: Teorías neuroquímicas. *Tratado de Esquizofrenia*. Ars medica. Barcelona. 83-114.

6. Gastó C, Catalán R (2007). Cap.1: Esquizofrenia. Teorías biológicas. *Esquizofrenia y Trastornos Afectivos*. Panamericana. 3-10.

7. Keefe R, Eesley Ch (2008). Cap. 13 Déficits neurocognitivos. *Tratado de Esquizofrenia*. Ars medica. Barcelona. 243-258.

8. Álamo C, Cuenca E, López F (2007). Cap. 8: Fármacología básica de los antipsicóticos. Mecanismos de acción implicados en efectos terapéuticos y adversos. *Esquizofrenia y Trastornos Afectivos*. Panamericana. 63-73.

9. Scott Stpoup T, Graus J, Marder S (2008). Cap 17: Farmacoterapias. *Tratado de Esquizofrenia*. Ars XXI. Barcelona. 301-324.

10. Jufe G (2004). Cap 6: Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. *El Tratamiento Farmacológico en Psiquiatría*. Panamericana. 113-140.

11. Fadel D, Serra H (2004). Farmacología del aripiprazol, un antipsicótico agonista parcial de la neurotransmisión dopaminérgica-serotonérgica. *Psicofarmacología*, 25, 39-46.

8

Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia

Mónica Alonso

Resumen

La terapia farmacológica de la esquizofrenia define sus blancos en el contexto de la forma clínica y la fase evolutiva de la enfermedad. Los antipsicóticos constituyen el grupo de fármacos específicamente indicado. Actualmente se dispone de las llamadas drogas clásicas o típicas y las de segunda generación o atípicas. Ambas tienen eficacia diversa sobre los distintos tipos de síntomas, por lo cual el criterio de elección se basa en la condición clínica del paciente y el perfil de efectos secundarios del medicamento.

Tanto por la complejidad de la patología como por las propiedades de los antipsicóticos, la intervención farmacológica debe coordinarse con medidas psicoeducativas, psicoterapéuticas (individuales y familiares) y monitorización física del paciente. A partir de estas consideraciones, la aplicación de normas internacionalmente consensuadas brindan el marco de racionalidad deseable.

Introducción

En aras de la racionalidad del tratamiento farmacológico de la esquizofrenia son pertinentes las siguientes consideraciones: se trata de una condición crónica, que afecta la subjetividad y la totalidad de áreas de desempeño del paciente, quien, además, al ir atravesando las etapas vitales presentará diversas disposiciones a padecimientos tan propios de la etapa como de su condición. A lo anterior deben añadirse los aportes de factores ambientales a la complejización del cuadro (entorno familiar y sociocultural).

Por último, tal como ocurre con otros estados del espectro psicopatológico, son frecuentes las comorbilidades médicas y psiquiátricas, y también como en otros casos, a la luz de lo antedicho es evidente que el tratamiento farmacológico es un recurso necesario pero nunca suficiente para el abordaje de esta patología. Actualmente existe un amplio consenso en considerarlo parte de un dispositivo terapéutico que incluye diversas formas de psicoeducación (individual y familiar), psicoterapia, rehabilitación y resocialización (*Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia*, American Psychiatry Asociation, 2006) (1). Todo lo cual debe darse en el insustituible marco de una alianza terapéutica entre el paciente y el profesional tratante, quien debe ser conciente de que al tomar a su cargo este tipo de tratamiento inicia un largo y trascendente vínculo que seguramente transitará

por muchas vicisitudes.

Por otra parte, en relación con lo estrictamente farmacológico, hay consecuencias derivadas tanto del uso de la medicación como de su abandono. De hecho, las drogas antipsicóticas, consideradas específicas para el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, tienen un perfil de efectos adversos muy complejo, que dificulta enormemente la adherencia al tratamiento (1).

Además, la clara disminución de la necesidad de confinamiento institucional en el curso de la enfermedad a partir del advenimiento de fármacos específicos muestra lo valioso de este recurso cuando se lo aplica criteriosamente.

Ayer y hoy en las nociones generales

La evolución del conocimiento médico ha hecho variar conceptos que se tuvieron, de inicio, en relación al tratamiento de la esquizofrenia. Algunos de estos conceptos se mantienen en términos controversiales.

Esquemáticamente, y sobre la recopilación ordenada de eventos oportunamente establecida por el doctor Sebastián Alvano (2008) (2), se pueden señalar:

• Efecto antipsicótico: con la consagración de la hipótesis de A. Carlsson en 2000 (premio Nobel 2000), que relacionó distorsiones en la neurotrasmisión dopaminérgica con la producción de sintomatología esquizofrénica, se descifraron muchos aspectos fisiopatológicos de la enfermedad.

Se produce un aumento de la dopamina mesolímbica que, vía agonismo D2 desencadena una acción inhibitoria sobre las neuronas gabaérgicas, a su vez inhibitorias, que proyectan sobre el tálamo, produciendo lo que se conoce como "apertura del filtro talámico" (normalmente encargado de regular la estimulación sensorial) que se vincula con la producción de los síntomas positivos (Zieher, 2003) (3).

Especialmente quedó establecido que la capacidad de bloquear el receptor D2 que comparten, en mayor o menor medida, las drogas antipsicóticas es crucial para que exista el efecto antipsicótico.

• Condición de "atipicidad": sobre la base de las nuevas claves neurobiológicas relativas a la neurotrasmisión dopaminérgica y sus distorsiones en la esquizofrenia pudo postularse la existencia en esta enfermedad de hipodopaminergia frontal (relacionada con los trastornos cognitivos y los síntomas negativos) e hiperdopaminergia subcortical (relacionada con los síntomas positivos). Sobre esta base se reagruparon los antipsicóticos en típicos y atípicos; los primeros fueron caracterizados como muy eficaces en regular síntomas positivos y con una alta incidencia de efectos secundarios extrapiramidales y neuroendócrinos (a causa del bloqueo D2 en la vía nigroestrial y en la vía tuberoinfundibular); y los segundos con una eficacia similar en ambos tipos de síntomas, pero con mucha menor incidencia de extrapiramidalismo y trastornos neuroendócrinos. En ambos grupos hay drogas que no favorecen o empeoran los trastornos cognitivos por bloquear también el RD1, cuyo agonismo media los procesos de aprendizaje y memoria y, además debe considerarse que es muchísimo más abundante en la CPF que el D2.

La condición de atipicidad fue, en primera instancia, atribuida por Meltzer (Meltzer, 1998) (4) a las drogas que poseen un rango de afinidad diez veces mayor por el receptor 5HT2A que por el receptor D2. El bloqueo del receptor serotoninérgico en las neuronas piramidales situadas en la corteza prefrontal inhibe la estimulación que

éstas ejercen sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral y, consiguientemente, disminuyen la liberación de dopamina en la región mesolímbica con menor bloqueo D2.

Alvano comenta que con los trabajos de Kapur y Seeman (Kapur y Seeman, 2001) (5), se advierte que hay ATP (sulpirida, amisulpirida y raclopride) que, sin modular la neurotrasmisión serotoninérgica, se comportan como atípicos. Entonces complementan el aporte de Meltzer, mediante la demostración de que las drogas con este perfil poseen un índice de disociación (Kd) mayor del receptor D2 que las drogas clásicas, y con esto relacionan la atipicidad.

Asi, la liberación fásica de dopamina en la región mesolímbica (Kapur, 2001) es antagonizada competitivamente por los antipsicóticos a nivel del receptor D2, las drogas atipicas poseen una afinidad relativamente baja desplazando a la dopamina del mismo (cuando se producen picos de su disponibilidad), sin distorsionar, o distorsionando menos la neurotrasmisión dopaminérgica con menores o nulos extrapiramidalismo y aumento de prolactina.

Queda, de esta forma, esclarecido el porqué de la menor incidencia de efectos adversos, pero aún no se ha descifrado el porqué del mejoramiento de los síntomas negativos que también se atribuye a estos fármacos.

En resumen, la atipicidad queda caracterizada por:
Rango de afinidad 5HT2A/D2 > a 10 (Meltzer).
Menor afinidad por el RD2 que los típicos (Kapur). Existen otros mecanismos que pueden contribuir a la "atipicidad" de un ATP, como el poseer agonismo parcial por el RD2 (caso del aripiprazole).

• Criterios de dosificación: antes de contarse con los descubrimientos descriptos las dosis utilizadas se establecían sobre la base de comprobaciones empíricas, muy imprecisas y variables según los observadores y las poblaciones implicadas.

En la actualidad se ha podido establecer, en relación con los ATP típicos, que:

El "umbral" para producir efecto antipsicótico: requiere el bloqueo del 65% de los RD2.
Aumento de prolactina: a partir del bloqueo del 72% de los RD2.
Síntomas extrapiramidales: a partir del bloqueo del 78% de los RD2.
Si se toma la droga "patrón" de los antipsicóticos típicos, el haloperidol, su dosis "umbral" estaría en un rango de 2,5 a 5 mg por día (5). Estas dosificaciones varían si lo que se busca es la sedación durante un episodio de excitación psicomotriz (ver luego).

- Típicos comparados con atípicos: si se tiene en cuenta los datos consignados en el ítem anterior sería posible reformular las ventajas y desventajas de cada grupo de fármacos, cuestión que ya ha sido abundantemente abordada (6, 7, 8). Esto es porque se postula que el extrapiramidalismo observado con el uso de los típicos está directamente relacionado con el uso de altas dosis, hecho frecuente en el pasado. Por otro lado, los atípicos han ido revelando un perfil de efectos secundarios de alto impacto en el estado general y la calidad de vida, a lo que se suma su alto costo económico. Desde luego, este último factor es de gran relevancia y puede ser un motivo de elección a favor de los típicos (ver luego). De todas formas este es un aspecto que continúa siendo controversial pues no está demostrado que otros efectos neurológicos de los típicos se relacionen con la dosis, pero sí muchos de ellos fueron asociados con el uso prolongado de estos fármacos (diskinesias y distonías tardías, etcétera) (1).

• Latencia del efecto antipsicótico: sobre la base de la observación clínica se tenía la

impresión de que las drogas antipsicóticas requerían un período de latencia hasta iniciar su efecto específico. Sin embargo, Kapur demostró (Kapur, 2005) que tal efecto comenzaba a registrarse dentro de las primeras 24 horas de tratamiento (9).

• De todos modos, si bien el efecto comienza casi inmediatamente se pueden requerir entre varias semanas y hasta meses para observar una disminución significativa de la sintomatología psicótica medida por escalas. Por esta razón, se advierte sobre la conveniencia de esperar entre dos y cuatro semanas para mensurar la respuesta inicial y hasta 6 meses para evaluar la mayor eficacia (1). Este aspecto se detallará más adelante.

• Acción neuroplástica de los antipsicóticos: en 2007, Bealieu, Gainetdinov y Caron describieron la acción de los ATP atípicos sobre la molécula glucógeno sintasa kinasa 3 beta (GSK 3 beta) (10). Esta molécula tiene, en el complejo universo de la señalización intracelular, la propiedad de activar cascadas apoptóticas y disminuir el LTP (principal fenómeno plástico en el cual se basan los procesos de aprendizaje y memoria) (Alvano, 2004) (11).

• Normalmente se encuentra fosforilada e inactiva, bajo un complejo control inhibitorio. En condiciones patológicas (por fenómenos de mutación proteica) puede activarse sola. Este fenómeno, llamado de "actividad constitutiva", también puede observarse en algunos receptores como el 5HT2C, capaces de "descargar" en ausencia de su agonista (Alvano, 2007) (12).

La actividad aberrante de esta molécula fue relacionada tanto con trastornos estructurales del SNC (pérdidas de sustan-

TABLA 1

Evaluación básica previa a la medicación del estado general del paciente (en el marco de la interconsulta clínica).

	Inicial	Seguimiento
Examen físico	Signos vitales (pulso, tensión arterial, etcétera). Peso, altura y BMI*.	Especialmente de la evolución de TA y BMI*.
Laboratorio	Hemograma completo con recuento de plaquetas. hepatograma, glucemia, lipidograma, ionograma, pruebas de función renal. Test para sífilis, VIH, test para hepatitis B y C. Dosaje de T3, T4 y TSH. Test de embarazo. Dosaje de prolactina.	Hemograma (especialmente con clozapina), glucemia y lipidograma (especialmente con ATP atípicos), hepatograma y test de función renal (con todos), test de embarazo (la frecuencia se relaciona con las circunstancias de la paciente).
Imágenes/ECG	RX de tórax, ECG, EEG.	ECG (especialmente con los ATP que alargan el QT).

* *Body Max Index* (Índice de Masa Corporal) = peso/altura al cuadrado (V. normales: 18.5 a 24.9). El uso de ATP se asocia con ganancia de peso y esto, a su vez, con problemas de salud relacionados (dismetabolias, cardiopatías, etcétera) por lo cual este parámetro es altamente sensible.

Las alteraciones del hemograma, los parámetros metabólicos, el nivel de prolactina, el ECG y la tensión arterial que pueden modificarse por efecto del tratamiento, también pueden preexistir al mismo. Esto, además de justificar la monitorización del comportamiento de estos parámetros con la administración de las drogas, alerta sobre la necesidad de vigilar aspectos específicos relacionados con la vulnerabilidad del paciente (predisposición a discrasias sanguíneas, a alteraciones metabólicas, etcétera).

Modificado de *APA Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. Second Edition, 2006.*

cia gris), como funcionales (disminución del LTP) observables en la esquizofrenia y que forman parte de la base neurobiológica de los síntomas negativos y los trastornos cognitivos.

La propiedad descripta para varios ATP de restituir el control inhibitorio sobre la GKS 3 beta (vía acción sobre los receptores dopaminérgicos unidos a proteína G) sería el mecanismo por el cual algunos de ellos podrían mejorar esta clase de sintomatología, como se expondrá más adelante (12).

Abordaje inicial

Los pasos previos a la instalación del tratamiento implican:

- Formulación diagnóstica según los criterios internacionales (DSM IV TR o ICD 10).
- Establecimiento de la forma clínica probable (hebefrénica, catatónica, paranoica, indiferenciada): esto es relevante para establecer qué "síntomas blanco" de la medicación son los prevalentes en la presentación clínica.
- Determinación de la fase de la enfermedad que cursa el paciente (aguda, de estabilización, estable) o si presenta una recaída.
- Evaluación clínica completa y actualizada del paciente: es importante investigar la

TABLA 2

Interacciones

A. Típicos

Por bloqueo D	Por bloqueo α	Por bloqueo H	Por bloqueo M	
Antagonizan L Dopa, bromocriptina y apomorfina.	Antagonizan clonidina y α metil dopa.	Potencian efecto depresor del SNC de alcohol, bzd y otros.	Potencian ATD TC, quinidina y otros anticolinérgincos.	Haloperidol + litio: enmascara intoxicación por efecto antiemético. Aumenta la neurotoxicidad. Aumentan la concentración del haloperidol: IRSS, rifanpizina, venlafaxina, ritonavir. Disminuyen concentración de típicos: barbitúricos, carbamazepina y fenitoína.

Tioridazina es el antipsicótico que causa mayor riesgo de prolongación del QT. Por ello la FDA indica limitar su uso sólo en caso de no existir otro recurso.

Los antipsicóticos de baja potencia antagonizan los efectos hipoglucemiantes de las sulfonilureas.

B. Atípicos

CYP1A2	CYP2D6	CYP3A4	
(metaboliza OLZ y CZP). Inhibida por: IRSS, Jugos cítricos en altas cantidades. Inducida por: tabaco.	(Metaboliza CZP, OLZ y RPD). Inhibida por: IRRS.	(Metaboliza CLZ; QTP; ZPD). Inhibida por: antibióticos macrólidos. Antimicóticos. Inducida por: barbitúricos, carbomazepina, rifampicina, glucocrticoides.	• OLZ Y RPD potencian antiarrítmicos; aumentan concentración de tricíclicos. Metroclopramida potencia efectos extraíramidales de RPD. • Disminuyen concentración de APPZ: carbamazepina; indinavir; rifampicina. Aumentan su concentración quetaconazol; fluoxetina y paroxetina. • CLZ aumenta neurotoxicidad del litio. Venlafaxina aumenta su concentración plasmática.

existencia de condiciones mórbidas preexistentes, así como el uso de medicación habitual (antihipertensivos, hipoglucemiantes, etcétera), que podría tener interacciones con los antipsicóticos (Ver Tabla 1 y Tabla 2).

- Confirmar o descartar la comorbilidad psiquiátrica.

- Considerar disposiciones propias del grupo etario y del género para factores de riesgo en relación con la medicación (los niños y gerontes son más sensibles a los efectos terapéuticos y adversos; el aumento de prolactina se asocia con mayor incidencia de cáncer de mama en las mujeres, etcétera).

- Mensurar la peligrosidad para sí y/o para terceros y considerar aspectos médico-legales: el conocimiento ampliado del que se dispone hoy sobre el perfil de efectos terapéuticos y adversos de la medicación hace imperativo que, en caso de ser posible el tratamiento ambulatorio, se expongan con toda claridad al paciente y a las personas responsables legalmente por él las ventajas y desventajas del tratamiento que se instituirá, y se obtenga el acuerdo a través de la firma de un consentimiento informado.

Por otro lado, se mantienen las pautas

TABLA 3

Típicos

Mecanismo de acción	Efecto terapéutico	Efectos adversos
Bloqueo D2	Eficacia antipsicótica	Extrapiramidalismo. Aumento de prolactina (más con haloperidol). Disfunción sexual.
Bloqueo D1 (haloperidol, tioridazina)		Trastornos cognitivos. Síntomas negativos.
Bloqueo M		Centrales: trastornos cognitivos, delirio y agitación (intoxicación). Periféricos: boca seca, constipación, retención urinaria, taquicardia, prolongación del QT (más con tioridazina). Eyaculación retrógrada (con tioridazina).
Bloqueo α		Hipotensión ortostática (más con los de baja potencia).

TABLA 4

Atípicos – Mecanismo de acción

	RD1	RD2	R5HT1A	R5HT2A	R5HT2C	RM	Rα	RH1
Clozapina		XX		XXX	Ag. Inverso +++	XXXX	XXXX	XXXX
Risperidona	X	XXXX		XXXX	Ag. Inverso +	X	XXXX	XXX
Olanzapina	XX	XXX	Ag. Parcial +++	XXX	Ag. Inverso ++	XX	XX	XXX
Quetiapina		XX	Ag. Parcial ++	X	X	XX	XX	XXX
Sertindole		XXX		XXXX	Ag. Inverso ++++	X	XXX	X
Aripiprazole		Ag. parcial	Ag. Parcial +		XX		XXX	
Ziprasidona	XXX	XXX		XXXX	XXXX	X	XXX	XX

Las X representan la actividad de antagonismo o bloqueo de receptores.

(Modificado de pautas para el Tratamiento de la Esquizofrenia, Dra. Gabriela Jufé. Psiconeurofarmacología Clínica, 2003).

clásicas en relación con la posible necesidad de indicar internación institucional cuando existe riesgo para sí y/o para terceros.

Medicación antipsicótica

Las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia sobre las que se busca ejercer efecto terapéutico se pueden agrupar en tres tipos (12):

- Síntomas positivos.
- Síntomas negativos.
- Trastornos cognitivos.

Como ya ha sido mencionado, actualmente los antipsicóticos (ATP) se agrupan en típicos o clásicos y atípicos. Los primeros, a su vez, se subdividen en de alta potencia (haloperidol, trifluoperazina) y de baja potencia (clorpromazina, tioridazina, prometazina). La alta o baja potencia está determinada por el grado de afinidad al RD2, que es máxima para el caso del haloperidol.

Los típicos son considerados eficaces para el tratamiento de los síntomas positivos (tienen dosis umbral), pero empeoran los síntomas negativos y los trastornos cognitivos por bloquear el RD1 en la corteza prefrontal (1, 2, 5).

El mecanismo de acción y el perfil de efectos adversos se esquematiza en la Tabla 3.

Los ATP atípicos (entre los cuales la clozapina se ha considerado la droga "patrón") se caracterizan por tener igual eficacia que los típicos sobre los síntomas positivos, sin producir extrapiramidalismo ni aumento de

TABLA 5

Atípicos – Efectos adversos

Aumento de peso	Hiperprolactinemia	Prolongación QT	Sedación
Clozapina Olanzapina Risperidona Quetiapina Ziprazidona Aripiprazole	Risperidona Olanzapina Ziprazidona Quetiapina Clozapina Aripiprazole	Sertindole Ziprazidona Quetiapina Otros	Clozapina Quetiapina Risperidona Olanzapina Aripiprazole
Aumento de glucemia	**Aumento lipídico**	**Hipotensión**	**Ef. anticolinérgicos**
Clozapina Quetiapina Risperidona Olanzapina Ziprazidona Aripiprazole*	Clozapina Olanzapina Risperidona Quetiapina Otros	Clozapina Olanzapina Risperidona Quetiapina	Clozapina Olanzapina Otros

Extrapiramidalismo	Convulsiones	Disfunción sexual
Risperidona** Aripiprazole	Clozapina Olanzapina Risperidona	Clozapina*** Risperidona****

* Hay reportes de graves trastornos del metabolismo glúcido en pacientes tratados con aripiprazole
** A partir de 6 mg por día.
*** Relacionada con anorgasmia y, raramente, con priapismo.
**** Puede causar eyaculación retrógrada.
El priapismo puede observarse también con risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprazidona.
La clozapina puede causar agranulocitosis y miocarditis (ver texto).
La quetiapina puede causar cataratas a partir de 800 mg por día.

la prolactina, y mayor eficacia sobre los síntomas negativos y los trastornos cognitivos (1). Los mecanismos de acción asociados con el efecto terapéutico y los efectos adversos se esquematizan en las Tablas 4 y 5.

Metas del tratamiento farmacológico y criterios de elección de la droga

Como se anticipó en párrafos anteriores, sobre la base del correcto diagnóstico se tomarán en cuenta:

- La forma clínica, ya que de acuerdo con ella varían los síntomas destacados, "blanco" de la medicación.
- La fase que cursa actualmente el paciente (aguda, de estabilización, estable) (1).

En todas las fases las metas principales son:

- Disminuir o eliminar totalmente los síntomas.
- Mejorar lo máximo posible la calidad de vida del paciente.
- Promover y mantener la recuperación.
- Tratar, si existen, las comorbilidades.

La elección del fármaco en este cuadro clínico se fundamenta en (1):

- Efectos terapéuticos, adversos y secundarios en relación al perfil clínico del paciente.
- Preferencia personal (por experiencias previas o de allegados).
- Vía de administración.
- Respuesta previa.
- Recursos económicos.

En cualquier momento del tratamiento puede ser necesaria una reevaluación diagnóstica y terapéutica, y el contacto regular con el paciente es altamente recomendado aunque se encuentre estable, ya que estadísticamente se revela que este mayor contacto coincide con un menor índice de recaídas (1).

También las estadísticas señalan la conveniencia de mantener la farmacoterapia, con los lógicos ajustes de dosificación que puedan requerir el paso de los años y las eventuales situaciones clínicas que se susciten, ya que invariablemente se observa gran cantidad de recaídas aun luego de largos períodos de estabilidad. En este sentido, el estrés derivado de situaciones vitales que pueden resultar traumáticas por estar asociadas con pérdidas o cambios suele funcionar como un típico desencadenante de la reagudización sintomática.

Las recaídas se dan en un alto porcentaje (1) y suelen estar asociadas con el abandono de la medicación, que a su vez, puede ser tanto consecuencia de la misma enfermedad (falta de conciencia de situación) como de la baja adherencia al tratamiento por los efectos adversos de los fármacos.

Si bien pueden aparecer en cualquier momento del curso de la enfermedad, y aun cuando no se ha abandonado el tratamiento, el mayor porcentaje de recaídas ocurre durante la fase aguda (1), cuando puede manifestarse una falta de respuesta del paciente, situación clínica a la que se denomina esquizofrenia resistente.

Asimismo, pueden darse respuestas parciales, lo que atenta contra el logro de las metas terapéuticas.

En atención a estas situaciones se han diseñado pautas consensuadas, agrupadas como guías o normativas de tratamiento, que constituyen estrategias para optimizar la implementación de alternativas disponibles para afrontar la problemática clínica.

La formulación de estas recomendaciones, dadas en forma de Guías de Tratamiento (como la de la APA) o de algoritmo (como el algoritmo de Texas) (13), son a su vez evaluadas a través de diversas herramientas diseñadas para tal fin, como la escala AGREE (*Appraisal of guidelines for research*

and evaluation) (14), consultada para la elaboración del presente texto, y que da su máximo aval a los dos esquemas mencionados.

La diferencia sustancial entre ambos esquemas es que en el algoritmo de Texas frente a la persistencia de la respuesta parcial o inexistente se recomiendan asociaciones de antipsicóticos. Con respecto a este último punto la literatura disponible muestra opiniones divididas, pronunciándose en contra quienes consideran mayor la desventaja de que se potencien efectos adversos (Stroup, Graus, Marder) (15).

Normativas

En todos los esquemas consultados (1, 14, 15) se organiza la medicación en 4 grupos:

- Grupo I: ATP clásicos.
- Grupo II: risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprazidona, aripiprazole.
- Grupo III: clozapina.
- Grupo IV: ATP inyectables de liberación prolongada.

Fase aguda: las metas principales son disminución o eliminación de los síntomas, evitar la recaída y lograr la estabilización.

Se escoge, de acuerdo con los criterios enunciados previamente, un fármaco del grupo I o II.

↓

Si no hay respuesta satisfactoria, o aparecen efectos adversos intolerables, cambiar a un segundo ATP del grupo I o II. En caso de que exista agresividad o ideación suicida se opta directamente por clozapina.

↓

Si continúa sin responder, con respuesta parcial o con efectos adversos intolerables optar por clozapina.

↙ ↘

APA: si no responde, considerar TEC.	Algoritmo de Texas: asociación de antipsicóticos.

- El uso de drogas del grupo IV no debe implementarse en la fase aguda, cuando aún no se conocen la respuesta y la tolerancia del paciente a los efectos de la medicación.
- La dosificación se establece teniendo en cuenta el rango terapéutico indicado para cada preparación (Ver Tabla 6)
- Si bien el efecto antipsicótico no tiene latencia el momento más apropiado para evaluar la eficacia del fármaco es entre la cuarta y la sexta semana (1), teniendo en cuenta que puede continuar incrementándose hasta el sexto mes.
- Una vez obtenida la respuesta, el paciente debe continuar con la misma medicación y dosis por lo menos hasta el sexto mes. Salvo que haya requerido haloperidol en dosis altas por haber presentado excitación psicomotriz (ver luego). En ese caso, primero se reduce la dosis gradualmente y luego se puede cambiar por un atípico.

Drogas coadyuvantes

Benzodiazepinas: son útiles en cualquier etapa del tratamiento y se pueden asociar con todos los ATP.

Estabilizantes de ánimo: en esquizofrenia se utiliza el litio, con la expresa contraindicación de asociarlo con haloperidol, ya que el antipsicótico, por su importante bloqueo D2, inhibe el centro del vómito, enmascarando la sintomatología inicial en caso de intoxicación por litio.

Los reportes y trabajos más seguros de la asociación de antipsicóticos atipicos con con litio están realizados con olanzapina, aunque también existen trabajos con risperidona, ambos realizados en el tratamiento del trastorno bipolar (Alvano, 2009).

El uso de carbamazepina y valproato está desaconsejado por escasez de información que soporte su utilidad como coadyuvantes

de la medicación antipsicótica en esquizofrenia (15).

En la actualidad existen algunos trabajos con la utilización de lamotrigina en esquizofrenia (Alvano, 2009).

Antidepresivos: si bien algunas fuentes sugieren su uso para el tratamiento de la sintomatología depresiva, predomina el criterio de evitarlos, ya que pueden empeorar los síntomas positivos (15). Además, los trastornos anímicos observables en la esquizofrenia suelen integrar el conjunto de síntomas negativos, que mejoran gradualmente con la medicación antipsicótica y el resto de medidas terapéuticas.

Tratamiento de los trastornos cognitivos

La investigación de la pasada década, como ya ha sido dicho, aportó los elementos que han permitido aumentar la eficacia del tratamiento psicofarmacológico en lo referente a síntomas negativos, especialmente a través del uso de ATP atípicos, mejoría cuyo mecanismo aún no ha sido claramente dilucidado.

La gran asignatura pendiente es la de poder mejorar los trastornos cognitivos,

TABLA 6

Dosificación de los principales antipsicóticos

Medicación	Rango terapéutico (mg / día)	Equivalencia / 2 mg de haloperidol
Haloperidol (t ½ 21 h)	3 – 5 (hasta 20 en Ex.Ps.	100 mg
Clorpromazina (t ½ 6 h)	300 – 1000	100 mg
Tioridazina (t ½ 24 h)	300 - 800	5 mg
Trifluoperazina (t ½ 24 h)	15 – 50	
Aripiprazol(t ½ 75 h)	10 – 30	
Clozapina (t ½ 12 h)	150 – 600	
Olanzapina (t ½ 33 h)	10 – 30	
Quetiapina (t ½ 6 h)	300 – 800	
Risperidona (t ½ 24 h)	2 – 8	
Ziprasidona (t ½ 7 h)	120 – 200	
Haloperidol decanoato (t ½ 21 días)	50 – 100 mg intramuscular c/28 días	1 ml = 50 mg forma oral (se multiplica dosis oral X 10)
Paleperidona *	3 – 12 mg	
Decoanoato de zuclopentixol	200 – 400 mg intramuscular c/ 2 o 4 semanas	1 ml = 200 mg 200 mg c/ 2 semanas = 25 mg diarios por vía oral.

* Metabolito activo de la risperidona. Comercializado en comprimidos orales con procesamiento OROS. Puede producir extrapiramidalismo y trastornos en la conducción cardíaca.

TABLA 7

La mayor potencia sedativa del haloperidol no se explica por bloqueo α ni H

	Clorpromazina	Tioridazina	Trifluperazina	Haloperidol
Bloqueo D2	+	+	+++	++++
Bloqueo M	++	+++	+	+
Bloqueo α	+++	++	+	+
Bloqueo H	++++	+++	+	+
Dosis equiv.	100	100	5	2

(Modificado de Cap Drogas Antipsicóticas, Dra. Gabriela Jufré, Psiconeurofarmacología Clínica, 3ra. Edición, 2003).

parte de la tríada sintomática propia de la esquizofrenia.

Tomando como base de este déficit, la hipodopaminergia de la corteza prefrontal, las estrategias farmacológicas apuntan a aumentar en esta región cerebral los neurotrasmisores relacionados con la cognición, especialmente dopamina, glutamato y acetilcolina. Por este motivo, las líneas de investigación apuntan a desarrollar fármacos de mecanismos de acción complejos (Alvano, 2007) (12).

Un ejemplo es el de los "agonistas-antagonistas" (agonistas D1, antagonistas D2), como la stafolidina, droga que no ha podido aplicarse en la clínica.

Otra línea es la de los "agonistas inversos", drogas capaces de neutralizar la patológica descarga constitutiva de algunos receptores, fenómeno involucrado en la hipodopaminergia cortical de la esquizofrenia.

De este grupo, la droga actualmente disponible es el sertindole. Al mecanismo de agonismo inverso sobre algunos receptores (5HT2C) este fármaco suma la propiedad de no bloquear los RD1. Mientras que con el primer mecanismo aumenta la disponibilidad de dopamina en la CPF; con el segundo se desarrolla sin disminuir, los mecanismos de LTP. Varios antipsicóticos poseen cierto grado de bloqueo D1, entorpeciendo estos mecanismos (Alvano, 2007) (12).

Su uso es altamente recomendable para la mejoría del aspecto cognitivo, habida cuenta de que también es efectivo sobre el resto de los síntomas, sólo en aquellos casos en que su perfil de efectos adversos y numerosas interacciones posibles lo permitan.

Una mejoría cognitiva parcial es observada con el resto de los ATP atípicos. Otro mecanismo involucrado es el de la inhibición de la glucógeno sintasa kinasa 3 beta (patológicamente activada y responsable de la disminución del LTP), debida al bloqueo simultáneo del RD2 y el R5HT2A, producido por los antipsicóticos atípicos (Alvano, 2007) (12).

Situaciones especiales: la excitación psicomotriz. La implementación de clozapina

• La excitación psicomotriz: es un cuadro agudo, caracterizado por agitación, agresividad y descarga motora, incontenible a través de la persuasión y que comporta un riesgo para el propio paciente y para terceros.

Sus causas pueden ser psiquiátricas (manía, esquizofrenia, otras psicosis) o médicas (traumatismos, intoxicaciones, descompensaciones metabólicas, etcétera).

En relación con la esquizofrenia puede presentarse en cualquier momento de su curso, como primera manifestación o reagudización del proceso.

Existe un amplio consenso en la literatura internacional en considerar el uso del haloperidol para el tratamiento de este cuadro (15).

La recomendación es dar una dosis inicial de 5 mg (en este caso por la actitud de oposición del paciente suele usarse la vía IM), que puede repetirse con plazos interdosis de 30 minutos hasta los 20 mg.

A partir de la segunda aplicación puede asociarse a esa y a las subsiguientes lorazepam 2 mg. Se recomienda esta benzodiazepina, en particular, por ser la que mejor distribución logra aplicada en forma IM (Mohr, Pecenák, Svastke, Smogler, Treuer, 2005) (16).

Base neurobiológica del tratamiento de la excitación psicomotriz: la elección del haloperidol para el tratamiento de este cuadro se basa en su probada eficacia para producir efecto sedativo. La pregunta que

corresponde es ¿cuál es el mecanismo por el cual esta droga ejerce tal efecto?

Si observamos la Tabla 7, podemos descartar como fuente de la mayor capacidad sedativa del haloperidol tanto el bloqueo alfa como el bloqueo H, ya que lo ejerce en igual o menor medida que otras drogas menos sedativas.

Las investigaciones al respecto han revelado en modelos de experimentación animal que la administración de 5 mg de haloperidol IM produce un estado de catalepsia en ratones (Adams, Brandon, Chartoff, Idzerda, Dorsa y Mcknight) (17). El mecanismo íntimo de este fenómeno se relaciona con el bloqueo D2, que al impedir la unión de la dopamina al mismo desencadena una cascada de reacciones intracelulares que confluyen en la mayor liberación y síntesis de neurotensina. Este neurotransmisor tiene como propiedades centrales la de producir analgesia, hipotermia y potente disminución de la actividad motora (17).

En el citado modelo de experimentación se observa que a los 15 minutos de administrado el haloperidol comienza a aumentar la liberación de neurotensina, y en unas horas también aumenta su síntesis. El lapso señalado es correlativo a la indicación consensuada de dar las dosis de haloperidol cada 30 minutos, en el tratamiento de la excitación psicomotriz.

Otras drogas (olanzapina, risperidona) también son capaces de inducir liberación y síntesis de neurotensina, pero sólo el haloperidol lo hace en la región dorsal del cuerpo estriado. Esto, unido a su máxima afinidad por el RD2, lo constituye en el fármaco más potente para inhibir la descarga motora durante la excitación (17).

La olanzapina, particularmente, ha mostrado ser eficaz en su forma de inyección IM en dosis de 10 mg (en 2 ml). Esta opción también admite asociación con benzodiazepinas.

- Implementación de clozapina: esta droga, aprobada en 1990 por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia, fue considerada a partir de 1998, sobre la base de un estudio que estableció su eficiencia en pacientes que no respondían a otros antipsicóticos, como una alternativa de elección en estos casos (15). Fue, sin embargo, descartada como alternativa de primera elección debido a su perfil de efectos adversos, y su uso queda reservado para cuando han fracasado dos intentos previos con otra medicación (1, 13).

Posteriormente, entre 2001 y 2003, diversos autores (Citrome, Chegappa, Meltzer) establecieron su superioridad en el tratamiento de poblaciones que presentaban altos niveles de agresividad, como también en aquellos con crónica y persistente ideación y/o conducta suicida (15) (1), por lo cual puede optarse por ella en estos casos al fallar sólo el primer tratamiento (1).

Los principales efectos adversos que condicionan su uso son los hematológicos (agranulocitosis), cardiológicos (miocarditis) y neurológicos (convulsiones). Esto mismo determina las contraindicaciones absolutas para su uso: antecedentes personales de discrasia sanguínea, epilepsia incontrolable, antecedentes de miocarditis, uso o abuso de depresores del SNC (podrían potenciar el descenso del umbral convulsivo) o insuficiencia hepática (la insuficiente metabolización podría conducir a concentraciones plasmáticas tóxicas) (1, 15).

Antes de comenzar a administrarla se debe controlar el estado general y cardiológico, con especial atención en la función hepática y composición del hemograma. Una vez iniciado el tratamiento, durante los primeros 6 meses se debe chequear el

hemograma semanalmente y luego cada 15 días (1, 15).

Idealmente la cifra de leucocitos debería superar los 3.500 por mm^3.

Entre los 3.500 y los 3.000 se considera que existe un riesgo leve de agranulocitopenia y se realiza el conteo dos veces por semana, manteniendo la droga si no hay variaciones en menos (1).

Por debajo de 3.000 leucocitos por mm^3 debe ser suspendida inmediatamente por considerarse muy alto el riesgo de discrasia.

La presencia de fiebre puede deberse a un efecto propio de la droga (1), pero también puede ser producto de la concurrencia de una infección. Los pacientes deben ser advertidos de que al presentarse fiebre es necesario verificar inmediatamente la existencia de una infección. Esta última circunstancia puede obligar a la suspensión momentánea del fármaco.

Para disminuir la posibilidad de que aparezcan efectos adversos, la titulación gradual de la dosis es un factor muy importante para tener en cuenta. Debe comenzar con dosis entre 12,5 y 25 mg una o dos veces por día, haciendo aumentos de no más de 25 a 50 mg por día. Si bien el rango terapéutico establecido es entre 300 y 800 mg por día, estudios realizados en Europa (1) fijaron una concentración plasmática de 200 a 400 ng/ml coincidente con el mayor efecto terapéutico en la mayoría de los pacientes tratados, concentración que se corresponde con la dosis de 300 a 400 mg por día (1). Aun con el cumplimiento de todas las precauciones, la incidencia de agranulocitosis es de entre 0,5 y 1% de los pacientes tratados. Generalmente es reversible a partir de la suspensión del fármaco, pero puede ser letal.

Por último, y siempre en atención a los principales efectos adversos, deben subrayarse interacciones con otros fármacos productores de discrasias sanguíneas (carbamazepina, lamotrigina), con aquellos que inhiban su metabolismo (cimetidina, eritromicina, IRS), o con aquellos con los que se han descripto episodios de insuficiencia respiratoria o falla cardíaca, como las benzodiazepinas. Esta última interacción no está debidamente establecida (1). Tampoco debe asociarse con aquellas drogas que poseen capacidad de disminuir el umbral convulsivo (bupropion, clorpromazina, etcétera). Otras interacciones posibles fueron detalladas en la Tabla 2.

Efectos adversos: incidencia, monitoreo y tratamiento

Efectos extrapiramidales: se clasifican en agudos y crónicos. Unos y otros son padecidos por el 60% de los pacientes tratados con antipsicóticos típicos (1). Los agudos aparecen en los primeros días o semanas de tratamiento, o del aumento de la dosis. De hecho, se los considera dosis dependientes y suelen ceder con la discontinuación de la droga o su disminución.

Por otro lado, los atípicos pueden producirlos en proporción significativamente menor, salvo en el caso de la risperidona que, administrada en dosis a partir de 6 mg, se comporta como un antipsicótico típico; o cuando son indicados en la población infantojuvenil, más vulnerable a este efecto incluso tratados con atípicos. Incluyen:

- Parkinsonismo: se caracteriza por los mismos síntomas del Parkinson idiopático (rigidez, temblor, bradikinesia). Suele ceder con la discontinuación o la disminución de la droga. Si predomina la bradikinesia puede confundirse con los síntomas negativos (1).
- Distonía aguda: es la contracción espástica de distintos grupos musculares.

En el 90% de los casos aparece durante los primeros 3 días de iniciado el tratamiento, pudiendo observarse luego de transcurrida la primera hora. Se observa mayor incidencia con los típicos de alta potencia. Puede afectar cualquier grupo de músculos, pero los más frecuentemente involucrados son los de cuello y cara. El mayor riesgo para la vida lo constituye el laringoespasmo (1). Responden a la administración de anticolinérgicos o antihistamínicos (Ver Tabla 8).

• Acatisia: es un estado de inquietud psicomotora que se manifiesta en movimientos constantes, que pueden o no ser controlados por el paciente; o, en algunos casos, no manifestarse tan claramente la parte motora de la inquietud. En ambas situaciones la vivencia acompañante es intensamente displacentera, que en casos extremos, induce a la hostilidad o la conducta suicida. La presentan alrededor del 30% de los pacientes tratados con antipsicóticos típicos, más con los de alta poten-

TABLA 8

Extrapiramidalismo	Mesilato de benzotropina. Cloridato de trihexifenidilo Defenidramina	0,5 – 6 mg/día 1 – 15 mg/día 25 – 30 mg/día
Acatisia	Amantadina Propanolol Lorazepan Clonazepan Defenidramina	100 – 300 mg/día 30 – 90 mg/día 1 – 6 mg/día 1 – 3 mg/día 25 – 30 mg/día
Distonía aguda	Mesilato de benzotropina. Cloridato de trihexifenidilo Defenidramina	5 – 6 mg/día 1 – 15 mg/día 25 – 30 mg/día
Distonía tardía	Benzodiazepinas Trihexifenidilo Bloqueantes de canales de calcio Agonistas Gaba Estrógenos *Switch* a clozapina (gradual)	
S. neuroléptico maligno	Tratamiento de soporte autonómico (UTI) Bromocriptina Amantadina Datrolene Benzodiazepinas	
Efectos anticolinérgicos centrales	Fisostigmina	0,5 – 2 mg IM
Síndrome metabólico	Intervenciones en el estilo de vida (dieta, actividad física) Mentformina	750 mg/día
Disfunción sexual	*Switch* a otra droga Yohimbina Ciproheptadina	

cia. Suele aparecer entre la primera hora y los 7 días de tratamiento.

Conducta que se debe seguir: además del tratamiento específico (ver Tabla 8) se debe cambiar la droga. Si se administraba un típico hay que variar a un atípico, evitando la risperidona por ser la droga del grupo que tiene más incidencia de efectos extrapiramidales (1). Cuando se presentan dudas acerca de si el paciente tiene acatisia o cursa un episodio de agitación, se recomienda el uso de benzodiazepinas hasta establecer bien el tipo de cuadro clínico (1).

• Síndrome neuroléptico maligno: es un efecto adverso grave, de incidencia incierta pero que ronda el 1% para los pacientes tratados con antipsicóticos, la mayoría de las veces típicos, aunque también pueden causarlo los atípicos, especialmente en poblaciones vulnerables como ancianos o niños.

Se caracteriza por la tríada sintomática rigidez, hipertermia extrema e inestabilidad autonómica. Suele cursar con aumento de niveles séricos de creatina kinasa. La rigidez puede producir rabdomiólisis y la consecuente insuficiencia renal. Si bien puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, especialmente al subir la dosis, lo más frecuente es que se presente en las etapas tempranas.

Su aparición es súbita y el deterioro del estado general se instala rápidamente, de allí lo crucial del diagnóstico (la letalidad puede alcanzar el 20% de los casos en pacientes no tratados). La primera medida es suspender la medicación antipsicótica.

El paciente requerirá internación en un área de cuidados intensivos, donde tendrá que recibir medidas de soporte (por la deshidratación y la inestabilidad autonómica), también es posible que requiera diálisis (por rabdomiólisis).

Como medidas coadyuvantes de diversa eficacia suelen utilizarse benzodiazepinas y dantrolene o agonistas dopaminérgicos como bromocriptina o amantadita (para disminuir la rigidez muscular) (Ver Tabla 8).

En casos en los que no se observa respuesta se considera el uso de TEC como medida extrema, pero eficaz solo eventualmente (1).

La medicación debe ser restituida en forma muy gradual, cambiando de antipsicótico y evitando el uso de típicos.

Factores predisponentes (1)

Sexo masculino.

Jóvenes.

Daño cerebral preexistente.

Comorbilidad orgánica (diabetes, HIV, etcétera).

Uso de antipsicóticos de depósito.

Uso de la vía IM.

Uso de altas dosis o aumentos bruscos de la misma.

Uso de típicos de alta potencia.

Los síntomas extrapiramidales crónicos pueden aparecer luego de los tres primeros meses de tratamiento y hasta varios años después. Incluyen:

• Diskinesia tardía: consiste en movimientos involuntarios que pueden afectar cualquier grupo muscular, pero son más frecuentes en la zona orofacial. El diagnóstico diferencial puede complicarse ya que el 20% de la población general los presenta espontáneamente, y la misma enfermedad cursa con desórdenes del movimiento, tanto en su fase prodrómica como en etapas más avanzadas (1).

Factores predisponentes (1)

Género femenino.

Climaterio.

Aumento brusco de la dosis.

Tratamiento intermitente.

Tratamiento prolongado.
Enfermedad cerebral orgánica.
Trastornos afectivos.
Trastornos metabólicos.

Conducta que se debe seguir: además de dar el tratamiento específico (ver Tabla 8), se debe proceder al retiro de la droga. Es conveniente que el retiro sea, si la gravedad de los síntomas lo permite, en forma gradual, dado que el retiro brusco puede causar empeoramiento sintomático por abstinencia (1).

Al mismo tiempo debe cambiarse de antipsicótico, preferentemente por uno del grupo de atípicos. Algunos estudios postulan la propiedad de la clozapina para mejorar las diskinesias tardías.

Por otro lado, dentro del mismo grupo de drogas, la quetiapina se prefiere en estos casos por su prácticamente nula incidencia de efectos neurológicos (1).

Puede, además, complicarse con distonía tardía, lo que agrega espasticidad a los movimientos involuntarios.

• Distonía tardía: también puede presentarse aislada. La expresión sintomática es la misma que en el cuadro agudo; varía el momento de la presentación.

Los expertos recomiendan el uso de escalas (AIMS, 1998, Escala de Movimientos Anormales, por ejemplo) que miden la presencia y la intensidad de movimientos involuntarios en los pacientes que requieren medicación antipsicótica. Estas escalas deben aplicarse antes de instituir la medicación y luego periódicamente. En poblaciones de riesgo (ancianos, lesionados neurológicos, etcétera) deberían realizarse evaluaciones cada 6 meses (15).

Efectos cardiovasculares: ambos grupos de antipsicóticos pueden causarlos. La hipotensión ortostática y su complicación más temible, la taquicardia refleja (riesgo de infarto por contracción ineficiente del miocardio), puede ser causada por bloqueo alfa adrenérgico (muy marcado para la clozapina, clorpromazina y risperidona) o por efectos anticolinérgicos (también la clozapina los posee).

Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca son especialmente vulnerables a esta complicación. También los ancianos que, ante la posibilidad de producirse una caída por efecto de la hipotensión, ven aumentado su riesgo de presentar fracturas.

El manejo de este efecto adverso incluye titulación gradual de la dosis con monitoreo de la tensión arterial frecuente. División de la dosis diaria en varias tomas para evitar picos plasmáticos indeseados. Promover la ingesta de líquidos y aumentar el aporte salino a la dieta. Asimismo, advertir al paciente sobre la conveniencia de no realizar cambios bruscos de postura (sobre todo al levantarse de la cama). Si hay efectos anticolinérgicos involucrados pueden usarse bajas dosis de beta bloqueantes (1).

La prolongación del segmento QT del ECG (expresión del tiempo requerido por el miocardio ventricular para repolarizarse) es un trastorno de la conducción cardíaca que puede conducir a taquiarritmia (síndrome de torsión de la punta) y, consecuentemente, a la fibrilación ventricular y muerte súbita (1). La medida considerada dentro de los parámetros normales del segmento no supera los 500 ms.

Varios antipsicóticos tienen capacidad de producirla, pero está claramente establecido que la droga que mayor riesgo comporta para ello es la tioridazina, razón por la cual la FDA recomienda su uso solamente cuando no existen otras alternativas de tratamiento (1).

Otras drogas con significativa incidencia de prolongación del segmento QT son ziprazidona, sertindole y quetiapina. Por lo tanto, su administración debe ser acompañada de evaluación cardiológica anterior al tratamiento y periódica durante el mismo.

Si bien es recomendable recurrir al especialista para el monitoreo de la función cardíaca, es útil tener en cuenta ciertos parámetros: para las mujeres la extensión del QTc no debe superar los 470 ms, y para los hombres no debe superar los 450 ms. Si el ECG muestra un incremento del QTc 30 a 60 ms con respecto al basal debe suspenderse la medicación (Alvano, 2008) (12).

Otros efectos autonómicos: se pueden sistematizar sobre la base del mecanismo molecular involucrado:

- Por bloqueo alfa adrenérgico: sedación, hipotensión ortostática.
- Por bloqueo histaminérgico: sedación, aumento de peso.
- Por bloqueo muscarínico: efectos periféricos, como boca seca, taquicardia, visión borrosa, constipación, retención urinaria y desregulación de la temperatura corporal (más frecuentes con clorpromazina, tioridazina y clozapina). Los pacientes añosos pueden presentar complicaciones graves, como íleo paralítico o retención urinaria (por agravamiento de hipertrofia prostática). El antecedente de glaucoma es motivo de contraindicación.

Efectos centrales: déficit cognitivo y, en cuadros de intoxicación, agitación, confusión, delirio y alucinaciones (mayor incidencia con clorpromazina, tioridazina y agentes anticolinérgicos usados para tratar extrapiramidalismo). Los pacientes añosos son más propensos a tener este tipo de complicaciones.

El manejo de estos síntomas incluye el descenso y/o la fragmentación de la dosis. Si se trata de cuadros de intoxicación el paciente será hospitalizado y tratado con fisostigmina IV o IM entre 0,5 mg y 2 mg) (1).

Alteraciones metabólicas y aumento de peso

La ganancia de peso inducida por el uso de medicación antipsicótica, además de ser un efecto adverso en sí se relaciona con la aparición de dismetabolias (hiperglucemia e hiperlipidemia).

Pueden causarla todos los antipsicóticos. Entre los típicos la producen en mayor grado los de baja potencia. Los atípicos, grupalmente considerados, la producen más que los típicos, y existen gradientes distintos para cada droga del grupo.

Estos hechos son conocidos hace décadas, pero fue a partir del ingreso masivo de los antipsicóticos atípicos en el mercado, hacia fines del siglo XX, que se verificó un alto impacto, mensurable estadísticamente, de obesidad y obesidad relacionada con dismetabolia en la población medicada con antispsicóticos (Llorente y Urrutia, 2006) (18). Múltiples fuentes también señalan la coincidencia entre el advenimiento de los atípicos y la mayor ocurrencia de trastornos metabólicos en quienes los toman; principalmente la aparición de diabetes tipo II.

Existen varios indicios explicativos de estos fenómenos. Con respecto a la obesidad, tanto el bloqueo histamínico como el del R5HT2C (ambos moduladores del apetito) fueron relacionados con este efecto adverso. Lo mismo ocurre con el bloqueo muscarínico, ya que la secreción de insulina está inducida en parte por actividad colinérgica. Tales indicios tienen respaldo en el hecho de que las drogas con mayor potencialidad para causar obesidad tienen importante afinidad por estos receptores

(clozapina, olanzapina, tioridazina) e, inversamente, las que menos afinidad por ellos tienen también causan menor grado de incremento de peso (ziprazidona, aripiprazole) (18).

Clozapina es el fármaco que mayor ganancia de peso produce. Dicho fenómeno ocurre progresivamente durante los primeros 6 meses de tratamiento, pero puede prolongarse indefinidamente (hasta el 30% del peso inicial). Olanzapina le sigue en capacidad de producir este efecto adverso, provocando casi el doble de aumento de peso que risperidona.

Risperidona y quetiapina tienen una incidencia similar sobre la ganancia de peso, intermedia entre las dos anteriores y ziprazidona y aripiprazole. La obesidad resultante comporta el mismo riesgo que la idiopática de presentar hipertensión, trastornos cardiovasculares, cáncer, osteoartritis, apnea del sueño, diabetes e hiperlipidemia (1).

Con respecto a los trastornos metabólicos, están condicionados por varios factores. Desde principios del siglo pasado se ha indicado una predisposición aumentada a padecer diabetes entre los pacientes esquizofrénicos, aún los no medicados (entre el 16% y 25% más que la población general) (18). Asimismo, muestran mayor tendencia a otros trastornos relacionados como la resistencia a la insulina y fallas en la tolerancia a la glucosa.

Esto podría explicarse, en parte, por el alto nivel de cortisol producto del estrés crónico que sufren estos pacientes (Cohen y Correll, 2009) (19).

Otros factores concurrentes en este sentido son el estilo de vida sedentario, la conducta alimentaria, el escaso nivel de acceso a los sistemas médicos y la pobre adherencia a las medidas higiénico-dietéticas en esta población (18).

El debut de diabetes tipo II durante un tratamiento con antipsicóticos suele ocurrir durante los primeros seis meses de tratamiento, frecuentemente asociada con antecedentes familiares y obesidad (18). Pero hay que tener en cuenta que la obesidad puede no estar presente, como tampoco los antecedentes. En el mismo sentido debe destarcarse que, si bien la incidencia de este tipo de efecto secundario varía entre un antipsicótico y otro, una droga con incidencia mínima de dismetabolias como el aripiprazole ha sido recientemente reportada en asociación con casos graves de anomalías del metabolismo de glucosa (diabetes cetoacidótica seguida de muerte, coma diabético, etcétera) (19).

Clozapina y olanzapina están identificadas como las drogas que mayor riesgo potencial tienen de causar hiperglucemia e hiperlipidemia. En cambio, los resultados de la investigación son divergentes con respecto a risperidona y a quetiapina. Ziprasidona y aripiprazole parecen no causar esta complicación (1) (18).

La FDA ha impuesto a los laboratorios la inclusión de la advertencia sobre la posibilidad de causar estos efectos adversos en las presentaciones de los antipsicóticos atípicos (1).

Manejo de la obesidad y los trastornos metabólicos

Desde 2004, por consenso entre la APA, la Asociación Americana de Diabetes, la Asociación Americana de Clínica Endocrinológica y la Asociación Norteamericana de la Obesidad (18), se recomienda:

Antes del tratamiento, establecer:

- Antecedentes personales y familiares de: obesidad, diabetes, hiperlipidemia, hipertensión, diabetes gestacional, gigantismo fetal, etcétera.
- Bmax inicial (hasta 25 es normal).

- Perímetro abdominal (hasta 88 cm en mujeres y 102 cm en hombres.
- Glucemia.
- Lipidemia.
- Indicadores de tolerancia a la recarga de glucosa (hemoglobina glicosilada).
- Tensión arterial (hasta 130/80 mm Hg).

Durante el tratamiento:

- Los valores deben ser reevaluados a los 3 meses y luego anualmente.
- Junto con la medicación se prescriben cambios de hábitos alimentarios y de niveles de actividad física.
- Se advierte a los pacientes que deben informar sobre síntomas claves como polidipsia, polifagia y poliuria. También sobre infecciones recurrentes.
- Si el paciente tiene factores de riesgo o, directamente una condición preexistente, se debe trabajar en conjunto con nutricionistas y endocrinólogos.
- En caso de que, pese a todo, se produzcan los efectos secundarios, cambiar a un antipsicótico con otro perfil.

Medicación coadyuvante: en 2008 se publicó un estudio cuyo objetivo fue establecer la utilidad de la metformina, hipoglucemiante oral de la familia de las biguanidas, como recurso para controlar la ganancia de peso y los trastornos relacionados en pacientes tratados con antipsicóticos (Wu, Zhao y otros, 2008) (20).

Fueron excluidos pacientes con trastornos renales, embarazadas y gerontes. Los participantes del estudio fueron divididos en cuatro grupos: medicados con metformina más implementación de cambios de hábito (dieta y actividad física); sólo medicados con metformina; sólo implementación de cambios de hábito y sólo medicados con placebo. Los tres primeros grupos mostraron disminución del peso y los trastornos relacionados, y se obttuvo el mejor resultado con la combinación del hipoglucemiante y los cambios de hábito.

Sobre la base de los datos aportados por en este estudio se ha comenzado a considerar el recurso de administrar 750 mg por día de metformina como coadyuvante de otras medidas tendientes a controlar la ganancia de peso y sus consecuencias. Como otras drogas del grupo puede producir acidosis láctica, aunque esto es un efecto muy raro.

Su uso está contraindicado en los casos de insuficiencia renal, hepática, cardíaca o respiratoria, embarazo, edad avanzada y sí es necesaria la realización de un estudio radiológico con sustancia de contraste (información presente en el prospecto del preparado comercial).

Aún no se cuenta con información suficiente para establecer su utilidad en la población infantojuvenil.

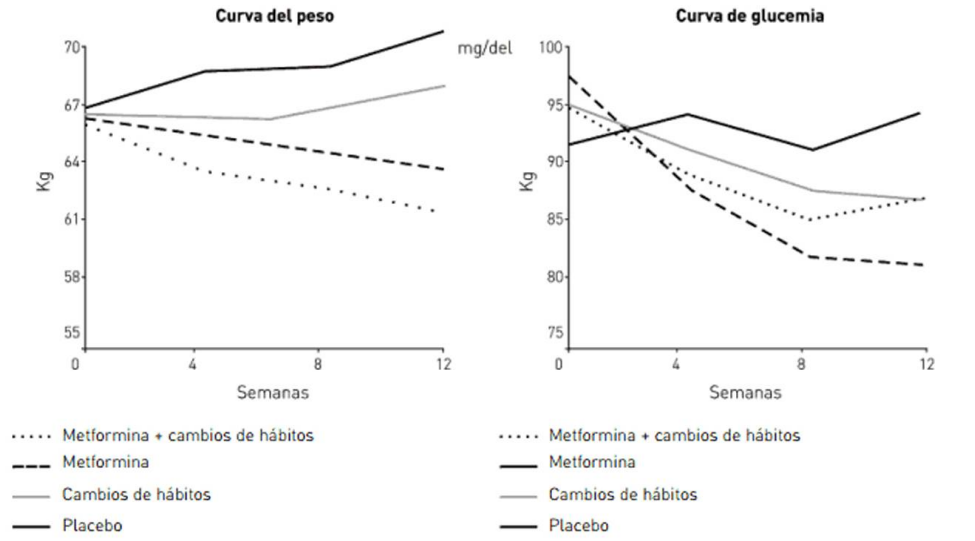
Esta última población, junto con los gerontes, son especialmente vulnerables a la presentación de este tipo de efectos adversos. A los pacientes gerontes se le agrega el riesgo aumentado de presentar accidentes cerebrovasculares con el uso de antipsicóticos atípicos.

Disfunción sexual

Los pacientes tratados con antipsicóticos típicos y risperidona presentan disfunción sexual a causa de la hiperprolactinemia que este fármaco puede inducir. Las mujeres sufren alteraciones y/o supresión del ciclo menstrual.

Tanto en hombres como en mujeres, la hiperprolactinemia induce un hipogonadismo responsable de disminución de la libido, anorgasmia, disfunción eréctil, galactorrea. También aumenta la incidencia de cáncer de mama en mujeres climatéricas (1).

TABLA 9



Tomado de Wu, Zhao y Jin (2008). Traducido de Rubén Roa. Eficacia de la metformina y los cambios en los estilos de vida en el tratamiento del incremento de peso asociado a los antipsicóticos atípicos. http://atencionprimaria.wordpress.com/2008/01/30

Tioridazina y risperidona pueden causar eyaculación retrógrada.

Los antipsicóticos atípicos también producen disfunción sexual por mecanismos aún desconocidos, pero lo hacen en menor proporción que los típicos (1).

Este efecto adverso suele mejorar con la disminución de la dosis diaria del antipsicótico o el cambio de droga.

Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia infanto-juvenil

Las hipótesis etiológicas actuales de la esquizofrenia tienden a considerarla un trastorno del neurodesarrollo, con manifestaciones tempranas.

Los comités especializados en psicopatología infantil (AACAP, 2000) (21) diferenciaron formas clínicas de comienzo precoz (no incluidas en las clasificaciones clínicas clásicas del DSMIV o ICD 10):

- EOS (*Early Onset Schizophrenia*): comienza entre los 13 y los 17 años.

Representa 1/3 de los casos totales. Su comienzo puede ser agudo o insidioso (más frecuente), y es con predominio de síntomas positivos.

- VEOS (*Very Early Onset Schizophrenia*): comienza antes de los 13 años, es muy rara (1/10.000 casos). Su inicio es insidioso y predominan los síntomas negativos.

En ambas formas clínicas existe sintomatología prodrómica (cognitiva, de comportamiento social, etcétera) y su evolución es crónica, con un patrón cíclico. El pronóstico es peor cuanto menor es la edad de comienzo.

Al igual que en el caso de la población adulta, el abordaje farmacológico es parte de un dispositivo terapéutico amplio e implica los mismos requisitos previos (determinación del estado clínico general, diagnóstico psiquiátrico ajustado, consentimiento informado suscripto por adultos a

cargo). De igual, forma comparte con la población adulta los mismos objetivos, siendo también válidas las recomendaciones para los criterios generales de dosificación y las condiciones en que se deben realizar los cambios (de dosis o medicación) cuando son necesarios (21).

Lo específico con respecto a esta población es, en primer término, que las formas clínicas VEOS y EOS han mostrado una evolución tórpida (constatable por estudios comparados basados en neuroimágenes que muestran pérdidas progresivas de sustancia gris y blanca), con rápido y marcado deterioro cognitivo y social. Paralelamente, se ha advertido que el uso de antipsicóticos en estos casos modifica la evolución mencionada mejorando el cuadro y su pronóstico (también se ha documentado este efecto de la medicación por neuroimágenes) (Madaan, Dvir, Wilson, 2008) (22).

Otro aspecto específico de este grupo de pacientes es que son más proclives a presentar todos los efectos adversos de la medicación antipsicótica (típicos y atípicos) en mayor proporción que los pacientes mayores y con mayor intensidad.

Drogas aprobadas por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia infantojuvenil

- Risperidona: aprobada para EOS en 2008 (22).
- Aripiprazole: aprobada para EOS en 2008 (22).
- Olanzapina: aprobada para EOS en 2009 (23).
- Quetiapina: aprobada para EOS en 2009 (23).

El resto de los antipsicóticos son usados en los niños y jóvenes de todas las edades (a partir de los 3 años), sobre la base de la información proveniente de estudios abiertos o grupos de casos.

Con respecto al impacto de los efectos adversos, debe insistirse que este grupo etario es particularmente vulnerable a todos ellos en mayor proporción e intensidad que la población adulta.

El uso de típicos los expone, además, a la aparición de trastornos extrapiramidales tardíos, cuya incidencia es inversamente proporcional a la edad de comienzo del tratamiento y a su duración.

Con el uso de atípicos, el peligro más grave es el de la obesidad y/o los trastornos metabólicos.

Mención aparte merecen los púberes y adolescentes diabéticos a quienes, en concordancia con la etapa evolutiva que cursan, les resulta particularmente difícil apegarse a las restricciones alimentarias (porque no encajan con sus pares), y tienden a rechazar el control parental también en este aspecto. Si, a la vez, requieren medicación antipsicótica el cuadro se complejiza aún más. En estos casos puede ser útil remitirlos a grupos de soporte, con pares en la misma situación.

TABLA 10

Dosificación de antipsicóticos en la población infantojuvenil (24)

Droga	Niños y púberes 3 – 12 años	Adolescentes
Risperidona	0,25 - 1 mg por día.	1 – 6 mg por día.
Aripiprazole	10 mg por día.	10 – 30 mg por día.
Olanzapina	5 mg por día.	5 – 15 mg por día.
Quetiapina	25 – 50 mg por día.	Hasta 300 mg por día.

Los típicos se evitan. Haloperidol puede ser usado en dosis de hasta 0,5 mg por día en niños con estados de incontrolable agitación; luego se cambia a un atípico.
El más usado en los niños es risperidona.

Referencias bibliográficas

1. American Psychiatry Asosiation, Practice Guidelines. Treatment of patients with schizophrenia. Second Edition. Psychiatry on line.

2. Alvano, Sebastián. "Avances en Neurociencia y Psicofarmacología en la última década". Conferencia dictada durante la jornada anual de APNA (Asociación de Psiconeurofarmacología Argentina). Agosto 2008.

3. Fadel D, Zieher LM. "La Hipótesis Dopaminérgica de Carlsson". *Psiconeurofarmacología Clínica y sus Bases Neurocientíficas*. Colección de Farmacología. Editores: Zieher LM (director) y colaboradores. 3era edición. 2003.

4. Meltzer H. "The role of serotonin in antipsychotics drugs action". *Neuropsychopharmacology*. 1999, aug; 21. (106-115)

5. Kapur S, Lecrubier Y. "Dopamine in the pathophysiology and treatment of schizophrenia: New findings" *Centre for Addiction & Mental Health*, Toronto, Ontario, Canada, sep 2003.

6. Dolder CR, Jeste DV. "Incidence of tardive dyskinesia with typical versus atypical antipsychotics in very high risk patients". *Biological Psychiatry*. Volume 53, Issue 12, Page 1142, 2003.

7. Letmaier M, Schreinzer D, Reinfried L, Glauninger G, Thierry N, Kapitany T and Kasper S. "Typical neuroleptics vs. atypical antipsychotics in the treatment of acute mania in a natural setting". *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. (2006), 9 : 529-537.

8. Geller B. "Typical vs. Atypical Antipsychotics for Early-Onset Schizophrenia: It's a TEOSS-Up". *Journal Watch Psychiatry*. October 6, 2008.

9. Kapur S, Arenovich T, Agid O, Zipursky R, Lindborg S, Jones B, "Evidence for Onset of Antipsychotic Effects Within the First 24 Hours of Treatment". *American J Psychiatry*. 2005; 162:939–946.

10. Beaulieu J, Gainetdinov R, Caron M. "The AKT-GSK 3 signaling cascade in the actions of dopamine". Trends in Pharmacological Sciences, Volume 28, issue 4; April 2007:166–172.

11. Alvano S, Bauleo A. "La potenciación a largo plazo" en *Avatares de la clínica*. 2004. Mediciencia S.A., capítulo III:47-57.

12. Alvano S. "Esquizofrenia: Fisiopatología y avances en su modulación farmacológica". Conferencia dictada en el 9º Congreso Argentino de Neuropsiquiatría y Neurociencia Cognitiva, 2007.

13. Miller A, Hall C, Buchanan R. "The Texas Medication Algorithm Project Antipsychotic Algorithm for Schizophrenia: 2003 Update Clinical" *Psychiatry Year Book of Psychiatry & Applied Mental Health*. 2005:278-279.

14. Delessert D, Pomini V, Grasset F, Baumann P. "Comparative evaluation of clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia". *Encephale*. 2008 Jan;34(1):93-100.

15. Stroup T, Graus J, Marder S. "Farmacoterapias" en *Tratado de Esquizofrenia de Lieberman J., Stroup T. y Perkins D.* (pag. 301 – 318), Grupo Ars XXI de Comunicación S.L., Barcelona, 2008.

16. Mohr P, Pecenák J, Svestke J, Swingler D, Treuer T. "Treatment of acute agitation in psychotic disorders" *Neuroendocrinology letters* (426):327-35, 2005 Aug.

17. Adams M, Brandon E, Chartoff E, Idzerda R, Dorsa D, Mcknight S. "Loss of haloperidol induced gene expression and catalepsy in protein kinase A deficient mice" *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA. Vol. 94, pp. 12157–12161, October 1997 Neurobiology.

18. Llorente M. Urrutia V. "Diabetes, psychiatric disorders, and the metabolic effects of antipsychotic medication" *Clinical Diabetes*. January 2006 vol. 24 no. 1 18-24.

19. Cohen D, Correll C. "Secand Generation Antipsychotic-Associated Diabetes Mellitas and Diabetic Ketoacidosis: Mechanisms, Predictors, and Screening Need". *Journal Clinical Psychiatry*, (765-766) mayo 2009.

20. Wu R, Zhao J, Jin H. "Lifestyle Intervention and Metformin for Treatment of Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Randomized Controlled Trial". *JAMA*. 2008;299(2):185-193.

21. AACAP Official Action, "Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia". *Journal AACAP* (jun 2000).

22. Madaan V, Dvir Y, Wilson D. "Chile and adolescent schizophrenia: Pharmacological approaches". *Expert Opinión Pharmacoter* (ago 2008).

23. Lowry F. "FDA Expert Panel Approves Use of Atypical Antipsychotic Drugs in Kids". *Medscape Medical News©*. 2009 Medscape, LLC.

9

La Psicoterapia en el tratamiento de la esquizofrenia

Adriana Sánchez Toranzo

Resumen

La importancia de los procesos psicológicos en la esquizofrenia ha determinado que las psicoterapias complementan el tratamiento farmacológico cuyas limitaciones llevan a una baja adherencia al tratamiento.

Los objetivos del tratamiento psicoterapéutico en esta enfermedad están destinados a disminuir la vulnerabilidad, el impacto de los acontecimientos y situaciones estresantes, la angustia y la discapacidad; así como minimizar los síntomas y el riesgo, mejorar la calidad de vida, la comunicación y las habilidades de los pacientes y sus cuidadores.

Existen diferentes modalidades psicoterapéuticas que apuntan a mejorar la adherencia al tratamiento: programas de psicoeducación que suministran información y educación a los pacientes y sus allegados; terapia familiar para modificar el manejo de la persona enferma y de sus familias en el curso de la enfermedad; terapia cognitivo-conductual centrada en los síntomas, desarrolla estrategias de abordaje para reducir el impacto en el funcionamiento diario; el tratamiento neurocognitivo basado en los principios de aprendizaje inducido por la neuroplasticidad, que mejora a través de modernas técnicas el rendimiento de la función cognitiva; psicoanálisis y terapias psicodinámicas, que flexibilizaron contenidos y encuadre por parte del terapeuta para estos pacientes; así como terapias de asesoramiento y soporte, y terapias con arte que también posibilitan la experiencia de diferentes abordajes para ampliar la sociabilización en personas esquizofrénicas.

Introducción

Las terapias psicológicas y psicosociales son actualmente un pilar en el tratamiento de la fase de mantenimiento de la esquizofrenia. Esto puede atribuirse al menos a dos factores principales. En primer lugar, ha aumentado el reconocimiento de la importancia de los procesos psicológicos en la psicosis, como contribuyentes a la aparición y la persistencia de los síntomas, y a la posibilidad que aportan al ser las herramientas subjetivas para trabajar con el fin de lograr una mejoría en el funcionamiento psicosocial. En segundo lugar, las psicoterapias complementan el tratamiento farmacológico, que de por sí presenta una serie de limitaciones, como la obtención de una respuesta parcial en la evolu-

ción y la presencia de una alta incidencia de efectos adversos que lleva a una baja adherencia al tratamiento.

El reconocimiento de estas limitaciones ha allanado el camino para la aceptación de un planteamiento de base más amplia que combina diferentes opciones de tratamiento adaptados a las necesidades individuales de los pacientes esquizofrénicos y sus familias. Recientemente, el énfasis ha sido puesto sobre el valor del aporte multidisciplinario.

Los objetivos del tratamiento psicoterapéutico de una persona con esquizofrenia son numerosos. En particular, pueden ser destinados a disminuir la vulnerabilidad de la persona, reducir el impacto de los acontecimientos y situaciones estresantes, mermar la angustia y la discapacidad; minimizar los síntomas y el riesgo, mejorar la calidad de vida, la comunicación y las habilidades, como también la adherencia al tratamiento.

La mayoría de los tratamientos apuntan a la intervención desde una perspectiva multimodal que permite incrementar la eficacia de las intervenciones y el mantenimiento asintomático por el mayor tiempo posible, ya que garantizan la disminución del estrés que es reconocido como factor desencadenante de las descompensaciones.

La intervención multimodal es aquella que incluye en su programa de tratamiento dos o más tipos de modalidades psicoterapéuticas combinadas cuya intención es producir un beneficio sinérgico, hecho que potencia cada intervención individual. Ejemplo de esto es la combinación de psicoeducación con desarrollo de habilidades sociales.

Adherencia al tratamiento

La indicación psicofarmacológica ha sido la base del tratamiento de la esquizofrenia desde su introducción en la década de 1950; sin embargo, alrededor del 50% de las personas con esta patología se presume que no tiene una adherencia óptima a la toma de medicación. Se estima que la falta de adherencia a este tipo de tratamiento conduce a una mayor tasa de recaídas, hospitalizaciones repetidas y, por tanto, a una mayor carga económica y social.

Una de las principales actividades psicoterapéuticas está destinada a generar la mayor adherencia posible del paciente y su familia, sin la cual el resto de las intervenciones no progresará. A fin de implementar una acción terapéutica planificada, en primera instancia el foco debe dirigirse a evaluar al paciente y la historia de su enfermedad, detallando la medicación recibida hasta el momento.

Con respecto a los fármacos debe considerarse la dosis máxima utilizada, el tiempo que se sostuvo el tratamiento, la eficacia sobre la evolución de los síntomas, el perfil de efectos adversos padecidos y la connotación subjetiva del paciente, en la medida de lo posible, sobre cada una de las medicaciones que recibió. En segunda instancia, indagar el grado de ambivalencia con respecto a la continuidad a largo plazo del tratamiento. En tercer lugar, establecer una planificación de los pasos a futuro, para prevenir las dificultades que, es probable, puedan presentarse, hecho que genera un plan de resolución de problemas ante cada una y permite advertir las ventajas y desventajas en el pronóstico, de acuerdo con el abandono comparado con la continuidad del tratamiento en forma crónica.

La finalidad de esta instancia psicoterapéutica es generar un programa de interacción entre el paciente, el personal tratante y el tratamiento establecido, durante el

cual quienes lo indican proveen de información, apoyo y estrategias de gestión para mejorar la adherencia, sobre todo a la medicación, con el objetivo específico de optimizar la evolución de síntomas, la calidad de vida y de prevenir las recaídas (1).

Psicoeducación

La psicoeducación implica el suministro de información y educación a los pacientes que padecen, en este caso, esquizofrenia.

La información está abocada al diagnóstico, su tratamiento, los recursos adecuados, el pronóstico, las estrategias comunes, los derechos de los pacientes y familiares, así como a proveer contención y apoyo para la resolución de problemas en los momentos de crisis y mejorar el desarrollo de redes sociales (2, 3).

La importancia de esta práctica está destinada a dar a los pacientes y sus allegados una mejor información que permita una calidad diferente en el intercambio entre los consultantes y profesionales (4).

Hay evidencias concretas de reducción de las tasas de recaídas e internación, mejoría en la recuperación del paciente y del bienestar familiar con efectos a largo plazo (5, 6). Como resultado de ello, la psicoeducación ha sido desarrollada como un aspecto del tratamiento de la esquizofrenia que implica una variedad de objetivos más allá de la provisión de información exacta; por lo tanto, los programas de psicoeducación deberían incluirse de manera establecida en cualquier plan de tratamiento, y las instituciones debiesen tener un dispositivo de programa de apoyo de este tipo para la comunidad (7).

La cantidad y el grado de información que se requiera puede variar de persona a persona y se aconseja que sea permanente durante el transcurso del tratamiento. Publicaciones, libros, revistas, cursos de educación continua son medios de uso frecuente para difundir la información.

Es común que se lleve a cabo en una modalidad de grupo, a veces conducidos por un profesional, otras de tipo autogestivo en grupo de pares, es decir que el liderazgo es ejercido por algún integrante del grupo con mayor tiempo de permanencia y capacidad para la gestión (8).

La diversidad de los contenidos, así como los formatos de entrega, varían considerablemente de acuerdo con el programa, que pueden generar un espacio específico para incluir a la familia y los cuidadores del paciente (9).

Las dificultades para llevar a cabo estos planes se deben, generalmente, a la falta de profesionales entrenados en ésta área, a los prejuicios del impacto que pueda causar la información (sobre todo del pronóstico de la enfermedad y de la confidencialidad), la incertidumbre sobre los modos de financiación de los programas y dificultades burocráticas y administrativas (10, 11).

Los resultados evaluados en los estudios dan información de mejoras en la observancia del tratamiento, los síntomas, las tasas de recaída, y el conocimiento y la comprensión familiar (1, 7).

Terapia familiar

La terapia familiar en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia ha tomado protagonismo al poder determinar la influencia del entorno del paciente en el curso de la enfermedad.

Se incluye dentro de lo considerado familiar no sólo a los integrantes de la familia del paciente, sino a toda persona significativa que pueda influir de manera negativa o positiva dentro de la vida del individuo (12). El concepto de "emoción expresada", desarro-

llado por Brown y Rutter, indica la medida en que el estado emocional del paciente y su entorno es un elemento predictor eficaz de las recaídas en esta enfermedad (13).

El tratamiento familiar implica generar cambios para modificar el manejo del paciente y de sus familias del curso natural de la esquizofrenia, enfermedad que involucra también, y de manera definitiva, la historia de una familia.

A partir del modelo sistémico y la inclusión de la evaluación cognitiva de las dificultades, se desarrollaron modelos de psicoeducación y apoyo que tienden a disminuir la angustia, mejorar la forma de comunicación entre los miembros, plantear problemas concretos generando planes de acción para la resolución de problemas y gestionar el trabajo de crisis. Se incluye a cada integrante, las habilidades de cada uno y el lugar protagónico que mantiene dentro del grupo familiar, con el fin de trabajar en conjunto para prevenir las recaídas del paciente (1, 14).

Terapia cognitivo-conductual

La terapia cognitivo-conductual, basada sobre la relación entre pensamientos, sentimientos y conducta, fue desarrollada durante las décadas de 1960-1970 para tratar trastornos depresivos. Con los años, este enfoque psicoterapéutico fue ampliando su espectro de eficacia en la mejoría de diversos tipos de trastornos psiquiátricos y, en la década de 1990 se comenzó a implementar tratamientos cognitivos-conductuales en pacientes psicóticos.

El foco de este tipo de tratamiento está centrado en los síntomas, implementando la ayuda al paciente para que desarrolle estrategias de manejo de las alucinaciones, con la finalidad de reducir el peligro y el impacto en el funcionamiento social que generan este tipo de síntomas, y también complicaciones secundarias de la enfermedad como la asociación con el consumo de sustancias.

El desarrollo, en primera instancia, se aboca a que el paciente pueda realizar un seguimiento de sus pensamientos, sentimientos y/o comportamientos con respecto a los síntomas o a la recurrencia de éstos; luego se trabaja en la búsqueda de formas alternativas frente a las alucinaciones para reducir la carga de angustia y la mejoría en el funcionamiento del individuo.

Los pasos del programa de tratamiento, por lo general, pueden estar preestablecidos. En ellos se incluye la fijación de objetivos a corto plazo, el desarrollo de habilidades para llevarlos a cabo, la psicoeducación, y la prevención de las posibles recaídas (15).

Este tipo de tratamiento también puede implementarse en grupo marcando una significativa mejoría en los resultados con respecto a la modalidad individual (16).

Las investigaciones dan cuenta de la eficacia de la terapia cognitivo-conductual en la reducción de síntomas negativos y positivos, y si bien no hay evidencias en la tasa de reducción de recaídas, sí las hay en la disminución del tiempo de internación (1, 17, 18).

Terapia de rehabilitación cognitiva

El deterioro cognitivo a causa de los cambios estructurales del cerebro, los trastornos neuroquímicos, el impacto de la enfermedad y de los medicamentos en las personas con esquizofrenia están estrechamente relacionados con el funcionamiento en áreas tales como el trabajo, las relaciones sociales y la vida independiente. Estas dificultades siguen siendo un problema, ante el cual se trabaja desde los distintos aspectos dispuestos para tratar esta enfer-

medad (19). Los principales aspectos identificados incluyen problemas de atención/vigilancia, velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo, el aprendizaje y la memoria verbal, el aprendizaje visual y de memoria, el razonamiento, la resolución de problemas y la cognición social (20).

Las siete primeras áreas mencionadas se evalúan a partir del desarrollo reciente de elementos de medición como la batería MATRICS (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) que consta de 10 pruebas de administración individual para medir el desempeño cognitivo (21).

La posibilidad de mejorar las funciones cognitivas en los pacientes esquizofrénicos es esencial para optimizar la calidad de vida, no sólo de los pacientes sino también de sus familiares.

Los programas de rehabilitación cognitiva fueron desarrollados durante los últimos 40 años con la finalidad de hacer frente a los limitados beneficios de los tratamientos convencionales sobre los síntomas de deterioro de las funciones cognitivas, y apuntan, como principal fundamento a optimizar el funcionamiento en las áreas mencionadas anteriormente. El procedimiento se lleva a cabo con la intención concreta de lograr una mejora en el nivel de rendimiento, no sólo de la función cognitiva, sino que incluye otras funciones, como la vida diaria y las relaciones sociales o profesionales (22).

El nuevo concepto de tratamiento demuestra que la rehabilitación a través del uso de la computación con programas de rehabilitación cognitiva (consisten en la capacitación en las áreas de atención, memoria, lenguaje y/o resolución de problemas), producen mejoría en la función neurocognitiva, en este caso, de los pacientes con esquizofrenia (23).

Los enfoques adoptados van desde intervenciones muy definidas que incluyen, por ejemplo, la enseñanza para mejorar el rendimiento en una única prueba neuropsicológica, como también en la prestación de programas de rehabilitación basados en el uso de aprendizaje (24).

Los tratamientos emplean una variedad de métodos, tales como ejercicios de simulacro y práctica, estrategias de enseñanza para mejorar la cognición, aprendizaje de compensación para reducir los efectos de los impedimentos y la modalidad de terapia de grupo (19, 25).

Existen factores de deterioro para los que los tratamientos farmacológicos no ofrecen solución, como es el caso de la memoria verbal. El tratamiento neurocognitivo en la reparación de ésta área, basada sobre los principios básicos de la neurociencia de aprendizaje inducido por neuroplasticidad. El entrenamiento computarizado a través de ejercicios auditivos aplicado con una frecuencia diaria que estimula la memoria de trabajo verbal, el aprendizaje y la memoria verbal ha demostrado ser un aporte interesante en la mejoría de los pacientes con esquizofrenia (26).

Psicoanálisis y terapias psicodinámicas

En este tipo de enfoque terapéutico el objetivo se centra en llevar el material inconciente y los procesos mentales a plena conciencia para que el individuo pueda tener conocimiento de sí y de su proceder en la vida.

A partir de los avances en los descubrimientos actuales que, inevitablemente modifican la modalidad y los recursos posibles de atención de los pacientes, la forma de psicoterapia psicoanalítica fue modificándose. Se impuso la necesidad de imple-

mentar flexibilidad en términos de contenidos y encuadre por parte del terapeuta (32, 33).

Si bien esta modalidad terapéutica fue considerada no apta para los tratamientos de pacientes con trastornos psicóticos, desde la década de 1950 los terapeutas comenzaron a implementar la técnica en pacientes con esquizofrenia y otras psicosis con versiones modificadas y adaptadas del psicoanálisis original (34).

Los datos actuales sobre la eficacia de este enfoque psicoterapéutico para la esquizofrenia sugieren que no sería el más indicado, sobre todo para pacientes internados (35).

Asesoramiento y terapia de soporte

El concepto de terapia de asesoramiento basada en la persona fue creado por el psicólogo Carl Rogers en la década de 1950, quien difería de los primeros conductistas en que contemplaba la emocionalidad del consultante.

Este tipo de terapia, por lo general, es ofrecida a las personas con enfermedades mentales comunes en un entorno de atención primaria. En el caso de la esquizofrenia, la terapia de soporte ha sido citada dentro de las terapias de elección.

Este enfoque se basa en intervenir para facilitar de una manera no directiva, centrada en los contenidos determinados por el paciente, a modo de una discreta intervención psicológica que no cumple con los criterios de cualquier otra establecida, con el fin de ofrecer asesoramiento, apoyo y reaseguro del paciente a fin de ayudarlo a adaptarse a las circunstancias (1).

La implementación de la modalidad de consejería o asesoramiento entre pares es potencialmente útil como herramienta adicional para los pacientes internados ya que parece satisfacer ciertas necesidades, como la de sentirse comprendidos en sus dolencias obteniendo apoyo y aliento (36).

Terapias con arte

La inclusión de la expresión artística como herramienta terapéutica tiene sus raíces a fines del siglo XIX y se estableció, ya de forma frecuente, luego de la llegada de veteranos de guerra en la década de 1940.

El medio artístico se utiliza como puente para el diálogo y la comprensión verbal basada en el desarrollo psicológico, y el objetivo es permitir la experiencia de diferentes abordajes para ampliar las posibilidades de relacionarse socialmente.

La musicoterapia es, dentro de este tipo de terapéuticas, una de las más utilizadas. Se implementa a través de la expresión sonoro-musical para la toma de conciencia y elaboración de los contenidos que no pueden ser expresados mediante el lenguaje, brindando al paciente un medio de autoconocimiento (37).

Hay evidencias de que las arte terapias son eficaces en la reducción de síntomas negativos en la esquizofrenia, lo que las hace particularmente interesantes para la rehabilitación de los pacientes que presentan esta forma de la enfermedad (1).

Terapia ocupacional

La terapia ocupacional comenzó a implementarse a fines del 1700 como terapéutica para pacientes psiquiátricos, en el Asilo de la Salpêtrière, París.

Los programas de actividades y el beneficio observado en los pacientes, permitieron establecer la terapia ocupacional como una de las variables psicoterapéuticas en los pacientes con esquizofrenia.

El trabajo organizado posibilita al paciente desempeñar tareas programadas y

socialmente útiles. El tipo de ocupaciones apuntan a fomentar el automantenimiento, la productividad y el esparcimiento.

Las tareas se seleccionan según la disfunción que presenta el paciente, teniendo en cuenta la valoración individual que la persona le otorgue. Se establecen mediante la evaluación y la planificación del tratamiento, fijando objetivos generales y específicos. Se seleccionan las ocupaciones, el ambiente, la modalidad de comunicación, las técnicas y metodologías; así como, se implementan reevaluaciones de la progresión de la tarea y de la evolución del paciente para, finalmente, generar una derivación o alta.

La importancia de esta modalidad terapéutica es el compromiso adquirido por los pacientes, que potencia los cambios para construir espacios de salud, reconociendo y utilizando los recursos personales que, a través del estímulo productivo, posibilitan mejorar la calidad de vida (38).

Conclusiones

Las terapias psicológicas y las que estimulan el desarrollo y la inserción psicosocial de los pacientes con esquizofrenia son, en la actualidad, una de las instancias indispensables en el tratamiento integral de esta patología.

Existen diversos enfoques teóricos de psicoterapia que van desde los más clásicos, como el psicoanálisis, hasta los más modernos como la terapia de rehabilitación cognitiva; que se complementan con tratamientos accesorios de terapia con arte, asesoramiento, terapia ocupacional, entre otras. Todas apuntan a facilitar la comunicación, desarrollar habilidades personales y potenciar la productividad de las personas esquizofrénicas.

La finalidad de estos tratamientos es promover en el paciente y su familia un espacio de comprensión y contención, estimular la reinserción social y, por lo tanto, mejorar la calidad de vida.

Referencias bibliográficas

1. Part A. Treatment recommendation for patients with esquizophrenia. *Practice guideline for treatment of patients with esquizophrenia*. Second edition. American Psychiatric Association. 2004.

2. McFarlane W, Dixon L, Lukens E, Licksted A (2003). Family psychoeducation and schizophrenia: a review of the literature. *J Marital Fam Ther*. 29(2):223-245.

3. Murray-Swank A, Dixon L (2004). Family psychoeducation as an evidence-based practice. *CNS Spectr*. 9(12):905-912.

4. Dixon L, McFarlane W, Lefley H, Lucksted A, Cohen M, Falloon I, Mueser K, Miklowitz D, Solomon P, Sondheimer D (2001). Evidence-based practices for services to families of people with psychiatric disabilities. *Psychiatr Serv*. 25(7):903-910.

5. Rummel-Kluge C, Kissling W (2008). Psychoeducation for patients with schizophrenia and their families. *Expert Rev Neurother*. 8(7):1067-1077

6. Rummel-Kluge C, Kissling W (2008). Psychoeducation in schizophrenia: new developments and approaches in the field. *Curr Opin Psychiatry*. 21(2):168-172.

7. Pekkala E, Merinder L (2002). Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. (4):CD002831.

8. Rummel C, Hansen W, Helbig A, Pitschel-Walz G, Kissling W (2005). Peer-to-peer psychoeducation in schizophrenia: a new approach. *J Clin Psychiatry*. 66(12):1580-1585.

9. Sherman M (2003). The support and family education (SAFE) program: mental health facts for families. *Psychiatr Serv.* 54(1):35-37.

10. Amenson C, Liberman R (2001). Dissemination of educational classes for families of adults with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 52(5):589-592.

11. Cohen A, Glynn S, Murray-Swank A, Barrio C, Fischer E, McCutcheon S, Perlick D, Rotondi A, Sayers S, Sherman M, Dixon L (2008). The family forum: directions for the implementation of family psychoeducation for severe mental illness. *Psychiatr Serv.* 59(1):40-48.

12. Brown, G, Rutter, M (1966). The measurement of family activities and relationships: a methodological study. *Human Relations.* 19: 241–263.

13. Butzlaff A, Hooley J (1998). Expressed emotion and psychiatric relapse. *Archives of General Psychiatry.* 55: 547–552.

14. Dixon L (1999). Providing services to families of persons with schizophrenia: present and future. *J Ment Health Policy Econ.* 2(1):3-8.

15. Tenhula W, Bennet M, Strong Kinnaman J (2009). Behavioral treatment of substance abuse in schizophrenia. *J Clin Psychol.* 65:1-11.

16. Comarc I, Jones C, Campbell C. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia (2002). *Cochrane Database Syst Rev.* (1):CD000524.

17. Jones C, Cormac I, Mota J, Campbell C (2000). Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* (2):CD000524.

18. Jones C, Cormac I, Silveira da Mota Neto J, Campbell C (2004). Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* (4):CD000524.

19. McGurk S, Twamley E, Sitzer D. McHugo G, Mueser K (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry.* 164:1791-1802.

20. Neuechterlein K, Barch D, Gold J, Goldberg T, Green M, Heaton R (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophren Res.*72(1):29-39.

21. Sarolta K, Pál C, István B (2007). Measuring the cognitive deficit associated with schizophrenia: presentation of the MATRICS neuropsychological test battery. *Neuropsychopharmacol Hung.* 9(3):143-150.

22. Sablier J, Stip E, Franck N (2009). Cognitive remediation and cognitive assistive technologies in schizophrenia. *Encephale.* 35(2):160-167.

23. Kurtz M, Seltzer J, Shagan D, Thime W, Wexler B (2009). Computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia: what is the active ingredient? *Schizophr Res.* 89(1, 3):251-260.

24. Galletly C, Clark C, MacFarlane A (2000). Treating cognitive dysfunction in patients with schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience.* 25:117-124.

25. Medalia A, Choi J. (2009) Cognitive Remediation in Schizophrenia. *Neuropsychol Rev.* May 15. [Epub ahead of print].

26. Fisher M, Holland C, Merzenich M, Vinogradov S (2009). Using neuroplasticity-based auditory training to improve verbal memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 166(7):805-811

27. Wykes T, Huddy V (2009). Cognitive remediation for schizophrenia: it is even more complicated. *Curr Opin Psychiatry.* 22(2):161-167.

28. Wykes T, Newton E, Landau S, Rice C, Thompson N, Frangou S (2007). Cognitive remediation therapy (CRT) for young early onset patients with schizophrenia: an exploratory randomized controlled trial. *Schizophr Res.* 94(1-3):221-230.

29. Wykes T, Reeder C, Willams C, Corner J, Rice C, Everitt B (2003). Are the effects of cognitive remediation therapy (CRT) durable? Results from an exploratory trial in schizophrenia. *Schizophr Res.* 61(2-3):163-174.

30. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Orbach G (2002a). Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychological Medicine.* 32:763–782.

31. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Orbach G (2002b). Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychological Medicine.* 32:783–791.

32. Migone P, Liotti G. Psychoanalysis and cognitive-evolutionary psychology: an attempt at integration. *Int J Psychoanal.* 1998; 79:1071-1095.

33. Yamamoto J (1980). Presidential address: medicine, psychiatry, and psychoanalysis--Roots III of progressive psychoanalysis. *J Am Acad Psychoanal.* 8(2):165-168.

34. Armando M, Espinosa R (2008). The changes in our practice: a view from psychoanalysis. *Vertex.* 19(80):221-227.

35. Malmberg L, Fenton M (2001). Individual psychodynamic psychotherapy and psychoanalysis for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev.* (3):CD001360.

36. Rummel-Kluge C, Stiegler-Kotzor M, Schwarz C, Hansen W, Kissling W (2008). Peer-counselling in schizophrenia: patients consult patients. *Patient Educ Couns.* 70(3)357-362.

37. Butera C. (2003) Cap.7 Musicoterapia. *Rehabilitación psiquiátrica y reinserción social de las personas con trastornos mentales crónicos graves.* 1ª ed. Polemos S.A. 115-128.

38. Suter M, Arqueros A. (2003). Cap.6 Terapia ocupacional. *Rehabilitación psiquiátrica y reinserción social de las personas con trastornos mentales crónicos graves.* 1ª ed. Polemos S.A.105-113.

10

Tratamiento psicofarmacológico de los trastornos psicóticos en sus distintas etapas evolutivas

Resumen

Los trastornos psicóticos son un grupo heterogéneo de síndromes psiquiátricos, que actualmente son codificados en el DSMIV, formando un grupo de síndromes psiquiátricos donde la esquizofrenia constituye el eje sindromático central.

Las clasificaciones como el DSMVI surgieron debido a las constantes formulaciones y reformulaciones de las clasificaciones en Psiquiatría a lo largo de la historia, y con la finalidad de unificar el idioma nosográfico y lograr así un mejor entendimiento entre los diferentes interlocutores. Estas clasificaciones constituyen Sistemas Diagnósticos Operativos (SDO) reconocidos internacionalmente y sus ejemplos más notables son el ICD 10 y el DSM IV (ICD 10 1992; DSM IV 1994). Esta nosografía define el síndrome esquizofrénico y sus variantes como un "trastorno", aceptando desconocer las causas que los provocan (1).

Con respecto al término psicosis, es importante mencionar que fue sufriendo diferentes modificaciones conceptuales desde la Psiquiatría clásica, y posteriormente con el desarrollo de la teoría psicoanalítica. Sin embargo, el DSM IV y el CIE 10 restringen y utilizan el término psicosis solamente como adjetivo, cuando aparecen síntomas que constituyen una "prueba irrefutable" de la naturaleza psicótica del trastorno. Estos síntomas son las ideas delirantes, las alucinaciones, la incoherencia y la relajación de las asociaciones.

Introducción

Los trastornos psicóticos

Los trastornos psicóticos componen un grupo heterogéneo de síndromes psiquiátricos, que actualmente son codificados en el DSMIV, formando un grupo de síndromes psiquiátricos donde la esquizofrenia constituye el eje sindromático central.

Las clasificaciones como el DSMVI surgieron debido a las constantes formulaciones y reformulaciones de las clasificaciones en Psiquiatría a lo largo de la historia, y con la finalidad de unificar el idioma nosográfico y lograr así un mejor entendimiento entre los diferentes interlocutores. Estas clasificaciones constituyen Sistemas Diagnósticos Operativos (SDO) reconocidos internacionalmente y sus ejemplos más notables son el ICD 10 y el DSM IV (ICD 10 1992; DSM IV 1994). Esta nosografía define el síndrome esquizofrénico y sus variantes como un "trastorno", aceptando desconocer las causas que los provocan (1).

Con respecto al término psicosis, es importante mencionar que fue sufriendo diferentes modificaciones conceptuales desde la Psiquiatría clásica y, posteriormente, con el desarrollo de la teoría psicoanalítica. Sin embargo, el DSM IV y el CIE 10 restringen y utilizan el término psicosis solamente como adjetivo, cuando aparecen síntomas que constituyen una "prueba irrefutable" de la naturaleza psicótica del trastorno. Estos síntomas son las ideas deli-

rantes, las alucinaciones, la incoherencia y la relajación de las asociaciones, el carácter ilógico del pensamiento y el comportamiento desorganizado o catatónico. De esta manera el DSM IV y el CIE 10 eliminan el concepto de psicosis como sustantivo. El adjetivo "psicótico" se utiliza para designar categorías de trastornos en los cuales los síntomas psicóticos están habitualmente presentes como en la esquizofrenia o bien, variedades clínicas cuya sintomatología general es no psicótica, pero que cursan con síntomas psicóticos accesorios, como en los trastornos del ánimo con síntomas psicóticos (1, 2).

Para el DSM IV, la esquizofrenia y los otros trastornos psicóticos relacionados constituyen entidades clínicas definidas. Sin embargo, es importante aclarar que, si bien se habla de esquizofrenia como enfermedad única, la esquizofrenia comprende probablemente a un grupo de trastornos que agrupa a pacientes cuyos síntomas clínicos, respuesta al tratamiento y curso de la enfermedad son variados, formando un continuo. A su vez, el núcleo central de los denominados "otros trastornos psicóticos", es la esquizofrenia, es decir que a partir de los síntomas centrales de esta entidad nosográfica se derivan los otros trastornos psicóticos. El DSM IV diferencia los "otros trastornos psicóticos" de la esquizofrenia, por la forma de evolución y por variantes en las manifestaciones clínicas (trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante) (1) (Ver Apéndice I).

Otros trastornos psiquiátricos que pueden cursar con síntomas psicóticos durante la fase aguda del trastorno son los trastornos afectivos como el trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar (por ejemplo, episodio de manía con síntomas psicóticos y/o episodio depresivo con síntomas psicóticos). El diagnóstico diferencial entre los trastornos psicóticos con síntomas afectivos (trastorno esquizoafectivo) y los trastornos afectivos que cursan con síntomas psicóticos (depresión con síntomas psicóticos) es muchas veces difícil de realizar. En general se considera que, de existir síntomas afectivos en los trastornos psicóticos como la esquizofrenia, éstos son de menor duración que los síntomas psicóticos, mientras que en los trastornos afectivos que cursan con síntomas psicóticos, hay un franco predominio de la sintomatología afectiva y los síntomas psicóticos son secundarios al trastorno afectivo (1, 2).

Los denominados trastornos de la personalidad del Cluster A codificados en el EJE II del DSM IV (trastorno paranoide, esquizoide y esquizotípico) pueden cursar con síntomas psicóticos, al igual que el trastorno límite de la personalidad (Cluster B). A diferencia de los trastornos psicóticos codificados en el EJE I, el DSM IV considera que se trata de un trastorno de la personalidad cuando los síntomas son leves, y han estado presentes durante toda la vida del paciente, sin que exista una fecha de inicio identificable. Actualmente se considera que en el caso de los trastornos de la personalidad del Cluster A (paranoide/esquizotípico y esquizoide/esquizotípico) constituyen trastornos psiquiátricos premórbidos al desarrollo de una esquizofrenia (1, 2).

Luego de esta breve introducción sobre las características heterogéneas de los trastornos psicóticos, abordaremos el tema del tratamiento farmacológico con el objetivo de orientar de acuerdo con la clínica psiquiátrica (único elemento diagnóstico utilizado en Psiquiatría) y de manera racional, el tratamiento con psicofármacos. Para alcanzar estos objetivos el trabajo fue dividido en dos partes.

Primera parte: Tratamiento farmacológico de la fase aguda descompensada de los trastornos psicóticos.

Segunda parte: Tratamiento farmacológico de mantenimiento de los trastornos psicóticos: fase crónica compensada.

Primera Parte

Tratamiento farmacológico de la fase aguda descompensada de los trastornos psicóticos

Luciana D'Alessio, Adriana Sánchez Toranzo, Federica Hansen y Liliana Avigo

Esquemas terapéuticos de la fase aguda de los trastornos psicóticos

La fase aguda de los trastornos psicóticos constituye frecuentemente una urgencia psiquiátrica; ante ella, se utilizan criterios diagnósticos sindromáticos (corte transversal), lo que permite implementar distintos esquemas terapéuticos para esta etapa. Sin embargo, el diagnóstico definitivo del subtipo de trastorno psicótico se realiza sobre la base de un análisis longitudinal, es decir en los antecedentes de la enfermedad actual y en la evolución clínica de la sintomatología aguda.

En la emergencia psiquiátrica los síntomas psicóticos pueden presentarse en 4 síndromes principales:

1- Síndrome de excitación psicomotríz.

2- Síndrome depresivo con síntomas psicóticos.

3- Síndrome catatónico.

4- Síndrome confusional.

1. Síndrome de excitación psicomotríz

Los síntomas característicos de este cuadro son: inquietud motora de variada intensidad, respuesta exagerada a estímulos endógenos o exógenos, irritabilidad, actividad motora o verbal inapropiada, disminución del sueño y fluctuación sintomática a lo largo del tiempo. Los episodios de agitación psicomotríz pueden presentarse en el marco de distintas condiciones clínicas, como trastornos psiquiátricos primarios, enfermedades médicas y trastornos por abuso o abstinencia de sustancias.

Los síntomas blanco que se asocian con una crisis de agitación psicomotríz interfieren, en un primer momento, con la posibilidad de evaluar y, por lo tanto, de iniciar el tratamiento adecuado de la etiología subyacente. La variable temporal se transforma en un factor crítico, debido a que estos estados constituyen una verdadera emergencia que requiere rápida estabilización sintomática para limitar la exposición del paciente y su entorno a situaciones de riesgo. La tranquilización del paciente es entonces el objetivo de la primera fase del tratamiento farmacológico. Una vez lograda debe realizarse un diagnóstico etiológico e instaurarse un tratamiento específico (3) (Tabla 1).

Existen factores para tener en cuenta para la elección del/los fármaco/s:

a. **Vía de administración:** se elegirá la droga en función de su biodisponibilidad y la velocidad en el inicio de la acción. Para ello, son de elección, la vía intramuscular

TABLA 1

Tratamiento de la excitación psicomotriz con síntomas psicóticos

El esquema farmacológico de elección es la asociación de antipsicóticos y benzodiazepinas
A) 1. Haloperidol: 5 mg (IM) cada 20-30 min (dosis máxima 20 mg). 2. Clorpromazina o Levomepromazina: 200-300 mg (IM), midiendo la tensión arterial. 3. Acetato de Zuclopentixol: 50-150 mg (IM).
B) 1. Lorazepam: 2-6 mg (IM). 2. Midazolam: 5-15 mg (IM). 3. Diazepam: 10-20 mg (IM: absorción errática).

(IM), las soluciones orales y los comprimidos orales de desintegración rápida.

b. **Efectos adversos.**

c. **Eficacia:** el tratamiento de primera elección es la combinación de haloperidol y lorazepam, seguido de los antipsicóticos atípicos y las benzodiazepinas (4). El uso de antipsicóticos típicos y benzodiazepinas, administrados solos o combinados, por vía intramuscular, ha sido el tratamiento de elección durante las últimas décadas (5).

d. **Etiología del cuadro de agitación:** el diagnóstico del paciente que se presenta con un síndrome de excitación psicomotríz muchas veces es incierto y, además, parece que no predice el grado de respuesta al tratamiento farmacológico. Sin embargo, la etiología del cuadro de agitación se constituye en factor decisivo en el tratamiento farmacológico en una segunda etapa, una vez obtenido el control sobre los síntomas de agresión y agitación (3).

Antipsicóticos

Todos los antipsicóticos presentan latencia de acción, y puede requerirse varias semanas para la obtención de su efecto terapéutico máximo. Se busca entonces, a corto plazo, la inducción de un efecto sedante y ansiolítico; pero no se debe aumentar la dosis del antipsicótico si se ha logrado suficiente sedación. El mayor riesgo que presentan estos tratamientos son las reacciones adversas extrapiramidales, en particular la acatisia, que no debe ser confundida con un empeoramiento del cuadro. De ocurrir, se disminuirá la dosis del antipsicótico, y se aumentará la de benzodiazepinas, evaluando la rotación del antipsicótico.

Algunos autores sostienen que el uso de antipsicóticos atípicos por vía intramuscular (IM) es el tratamiento de primera elección en casos de agitación aguda, dado que son mejor tolerados que el haloperidol, con igual eficacia que este último. En la actualidad se cuenta con las siguientes formulaciones IM de antipsicóticos atípicos: olanzapina, ziprasidona y aripiprazol (4, 6, 7). El uso de drogas atípicas por vía intramuscular tiene un riesgo significativamente menor de síntomas extrapiramidales en comparación con el haloperidol (8). Los antipsicóticos atípicos tienen utilidad en el tratamiento agudo de la agitación y la agresión en los episodios maníacos del trastorno bipolar.

Antipsicóticos típicos

La mayoría de los estudios controlados realizados con antipsicóticos clásicos han ultilizado haloperidol y hay abundante bibliografía que documenta su eficacia. Este antipsicótico típico sigue siendo considerado, para algunos autores, como la droga de primera línea en el tratamiento del paciente agitado (3). El haloperidol puede causar importantes síntomas extrapiramidales, y rara vez se ha asociado con arritmia cardíaca y muerte súbita (5). Se utiliza en dosis de 5 mg por vía IM, cada 20-30 min, hasta un máximo de 20 mg.

Los antipsicóticos de baja potencia D2 disponibles por vía IM son: la clorpromazina y la levomepromazina. Con dosis de 200 a 300 mg/día (dosis equivalentes a 10-15 mg de haloperidol) se corre el riesgo de inducir episodios de hipotensión especialmente con levomepromazina. Se recomienda utilizar dosis bajas (25-75 mg/día), con la finalidad de lograr sedación. Se deberán tener en cuenta los efectos adversos anticolinérgicos, en especial en pacientes ancianos con excitación y *delirium*.

La prometazina, debido a su alta potencia bloqueante H1 y a su muy baja potencia D2, su perfil sedativo y seguridad cardiovascular, se utiliza en nuestro medio por vía IM, en dosis de 50 a 100 mg/día para inducir

sedación e hipnosis. Un estudio controlado concluyó que es de igual eficacia la combinación de haloperidol (IM) más prometazina (IM) que el uso de olanzapina (IM); sin embargo, el tratamiento combinado mostró ser de efecto más rápido y duración más prolongada (9).

Otro antipsicótico disponible por vía intramuscular es el zuclopentixol, que presenta un perfil incisivo y sedativo, simultáneamente. Es de utilidad en el tratamiento de la excitación psicomotriz asociada con sintomatología psicótica. Su forma de liberación lenta (esterificación con acetato) presenta una duración de acción de 48 a 72 h, pero requiere la realización de una prueba previa con una formulación de liberación inmediata. El rango de dosis por vía oral para este antipiscótico es de 10 a 80 mg/día, y para la vía IM de 50 a 150 mg cada 48 a 72 h, y se puede repetir la dosis al término de este período (3).

Antipsicóticos atípicos

Se han publicado estudios abiertos comparativos entre risperidona (2 mg, solución oral) y haloperidol (5mgIM), ambas en combinación con lorazepam (2mg). Los resultados muestran que ambas estrategias son igualmente eficaces para tranquilizar al paciente agitado.

La risperidona ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la agitación asociada con distintas patologías psiquiátricas, tanto en niños como en adultos y ancianos (10). La risperidona en solución oral posee mejor biodisponibilidad que los comprimidos. La dosis diaria a administrarse es de 6 a 10 mg (3).

La FDA aprobó como tratamiento para la manía aguda la olanzapina en 2000; la risperidona en 2003; la quetiapina, la ziprasidona y el aripiprazol en 2004.

La olanzapina fue uno de los primeros antipsicóticos atípicos aprobado para la administración intramuscular. La evidencia de los ensayos clínicos demostró que la olanzapina IM se asocia con un comienzo de acción más rápido y un perfil más favorable de efectos adversos que la monoterapia con el haloperidol IM. La olanzapina intramuscular ha demostrado la facilidad de traspaso al mismo agente por vía oral una vez que la agitación aguda ha disminuido. La formulación de tabletas de desintegración oral de olanzapina fue eficaz en la reducción de la sintomatología, al mismo tiempo que mejora la adherencia al tratamiento. Esta nueva formulación de la olanzapina puede ofrecer una estrategia alternativa en el tratamiento de los pacientes graves con incumplimiento de las tomas. La evidencia sugiere que las nuevas formulaciones de esta molécula deberían estar entre las opciones de primera línea en el tratamiento de la agitación en la psicosis aguda (11, 12). La dosis de inicio de olanzapina en cuadros de agitación es de 2,5 mg, y no se recomienda superar una dosis diaria de 20 a 30 mg. (3). Es efectiva en niños y adolescentes, pero los estudios demuestran que a largo plazo ha habido discontinuaciones debido al excesivo aumento de peso y al síndrome metabólico. Por lo tanto, en este grupo etario es efectiva en la etapa aguda ya que provoca rápida sedación, pero para la etapa de mantenimiento es viable la rotación a otra droga (13).

El aripiprazol se utiliza en dosis de hasta 15 mg/día IM (14). Se ha descripto que tiene menor incidencia de síntomas extrapiramidales en compraración con el haloperidol IM (15).

La ziprasidona puede utilizarse en forma IM en dosis de 10 a 20 mg, y se puede repetir con intervalos de 2 h (para una dosis de inicio de 10 mg) o de 4 h (para una dosis de

inicio de 20 mg) hasta un máximo de 40 mg/día. La experiencia clínica con esta droga en pacientes agitados es más limitada que la disponible con la risperidona o la olanzapina. Los estudios controlados comparativos de ziprasidona IM (5 a 20 mg) con haloperidol IM (2,5 a 20 mg) indican que la primera es más efectiva para reducir los síntomas de agitación y presenta un perfil de efectos adversos más benigno (3). En estudios sobre agitación aguda en individuos con esquizofrenia, la ziprasidona IM ha demostrado ser eficaz y relativamente bien tolerada. En cuanto a la tolerabilidad, la ziprasidona tiene importantes ventajas en el sentido de que no está asociada con aumento de peso clínicamente significativo o cambios adversos en el colesterol, los triglicéridos, o el control de la glucemia. También carece de efectos significativos sobre la persistencia de niveles altos de prolactina. Con frecuencia causa efectos secundarios extrapiramidales o hipotensión postural, y puede estar asociada con somnolencia. Este perfil de tolerabilidad puede ser muy valioso en el tratamiento de algunos pacientes. La ziprasidona puede prolongar el electrocardiograma (ECG) intervalo QTc (intervalo QT corregido en función de la frecuencia cardíaca). Por lo tanto, puede ser considerado un fármaco de primera línea de opción en el tratamiento de la esquizofrenia aguda o episodios maníacos, pero, en vista de las diferencias entre los medicamentos antipsicóticos, la selección debe estar guiada por las características individuales del paciente y de la situación (16, 17).

El uso de quetiapina en la emergencia es limitado por la necesidad de una lenta titulación de dosis para minimizar sus efectos adversos. La dosis de inicio de 25 mg/día presenta una acción sedativa. La dosis diaria es de hasta 600 mg/día. Hasta el momento no existe información consistente para el uso de esta droga como tratamiento de primera elección en pacientes con agitación psicomotríz (3).

Benzodiazepinas

Este grupo de fármacos se ha convertido en uno de los pilares del tratamiento de la excitación psicomotríz por su buena tolerancia, eficacia y seguridad. El lorazepam es el que más se ha estudiado, pero también existen estudios controlados realizados con midazolam, clonazepam y flunitrazepam (18). Las benzodiazepinas son la primera línea de tratamiento, tanto en casos de agitación debida a trastornos psiquiátricos primarios, como en episodios de excitación debidos a enfermedad médica. En caso de pacientes con daño cerebral, de intoxicación con drogas sedativas, hipnóticas, o ambas, con antecedentes de intolerancia o reacciones adversas a las benzodiazepinas, o de pacientes ancianos, se preferirá el uso de drogas antipsicóticas por ser más seguras (3). En fase aguda conviene asociar a los antipsicóticos típicos una benzodiazepina con buena biodisponibilidad por vía intramuscular (19). Se prefiere el lorazepam, ya que por sus características farmacocinéticas presenta una duración de acción mayor al midazolam (de vida media ultra corta). Este último tiene rápido comienzo de acción, pero presenta como efecto adverso amnesia lacunar, por lo cual su uso está recomendado sólo para tratamientos a corto plazo, como la preanestesia. Se la puede utilizar en los casos más graves de excitación, durante un período muy corto y como medicación de segunda línea (18, 19).

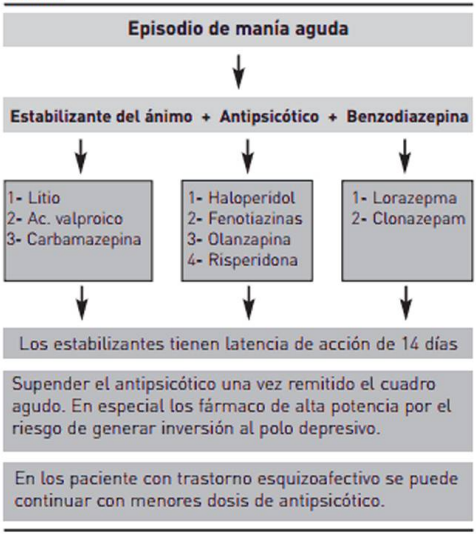
El diazepam tiene absorción intramuscular errática. La vía intravenosa en Psiquiatría se reserva para los casos de emergencia (por

ejemplo, la distonía laríngea inducida por antipsicóticos).

Los estudios que han comparado lorazepam 2 mg IM contra haloperidol 5 mg IM refieren que ambas drogas son igualmente eficaces para la obtención de una rápida tranquilización del paciente, pero el lorazepam produce mayor sedación que el haloperidol. Con frecuencia, ambas drogas se administran simultáneamente ya que los estudios realizados hasta el momento refieren que el alivio sintomático se obtiene con mayor rapidez con la combinación de las dos drogas, que con cada una de ellas por separado. La dosis máxima de lorazepam a lo largo de 24 h es de 10 a 15 mg. La dosis de inicio en adultos es de 2 mg (vía oral o IM), y no debe superar los 4 a 6 mg en un período de 1,5 horas. En caso de niños o ancianos se inica con 0,5 a 1 mg (vía oral o IM), y la dosis no debe superar los 2 a 4 mg en un período de 1,5 horas (3).

El clonazepam también puede utilizarse en el tratamiento de la excitación psicomotriz, por vía oral en dosis de 0,5 a 1 mg cada 2 a 4 h. La dosis puede repetirse según la evolución del paciente (3).

FIGURA 1



Otros fármacos

En los casos de excitación psicomotríz con síntomas maníacos, en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar y/o trastorno esquizoafectivo, se podrán utilizar asociados al antipsicótico, el carbonato de litio, el ácido valproico y/o la carbamazepina. Estos fármacos han demostrado eficacia tanto en la fase aguda como en la de estabilización (20, 21, 22, 23, 24, 25, 26).

Aunque ha habido una disminución en el uso de litio durante varios años, todavía es recomendado como primera línea de estabilización del ánimo en todas las recientes directrices. Se ha afirmado que muchos estudios de litio se realizaron en un momento en que el diseño del estudio, la evaluación de las normas y los criterios diagnósticos para la selección de los pacientes no estaban tan establecidos como lo son actualmente. Sin embargo, los últimos datos controlados han demostrado una clara eficacia del litio en el trastorno bipolar. En cuanto a la manía, en los últimos ensayos de nuevos tratamientos antimaníacos (como los antipsicóticos de segunda generación) que han incluido tanto el placebo y los grupos de control de litio confirmaron que el litio es eficaz en el tratamiento de episodios maníacos moderados a graves (27) (Figura 1).

2. Tratamiento del síndrome depresivo con síntomas psicóticos; fase depresiva del trastorno bipolar

Los pacientes que padecen un episodio depresivo con síntomas psicóticos suelen estar en situaciones de riesgo suicida. El principal tratamiento en este momento de la enfermedad consiste en asegurar la supervivencia del paciente y prevenir la consumación del intento. El objetivo de esta etapa es lograr la remisión del cuadro,

ya que si hay persistencia sintomática aumenta el riesgo de recaídas y recurrencias. La fase inicial o aguda es de 4 a 12 semanas, comienza con el diagnóstico del episodio depresivo y termina cuando se logró la remisión del cuadro (28).

Debido a que todos los fármacos antidepresivos presentan latencia de acción (2 a 6 semanas), se recomienda comenzar con un antidepresivo asociado a otro fármaco para tratar los síntomas concomitantes: ansiedad, angustia y síntomas psicóticos incongruentes con el estado de ánimo. En estos casos se pueden utilizar benzodiazepinas y/o antipsicóticos en bajas dosis: trifluperazina, 2-5 mg; tioridazina, 25-50 mg; risperidona, 0,5-2mg; olanzapina, 2,5-5mg; quetiapina, 50-200mg; ziprazidona 40-80mg; aripiprazol 5 a 15 mg (28, 29).

Es importante tener presente que los fármacos más potentes en el bloqueo D2 podrían empeorar la depresión, por lo cual en estos casos, se prefiere utilizar antipsicóticos atípicos o fármacos típicos en dosis más bajas (30, 31). La combinación de fármacos puede ser potencialmente beneficiosa por el sinergismo terapéutico (32). Sin embargo, también puede aumentar la posibilidad de interacciones medicamentosas y los efectos adversos. Habrá que evaluar su uso considerando la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad de la combinación para cada paciente (33).

El uso combinado de antipsicóticos y antidepresivos ha demostrado reducción de la sintomatología en un 70 a un 80% de los pacientes en estudios controlados, mientras que el uso de un solo agente psicofarmacológico tiene una respuesta favorable solo en el 30-40% (34). En esta instancia, el uso de antidepresivos como monoterapia presenta la limitación de la latencia en el alivio de la sintomatología, sumado al riesgo de inducir viraje a manía en algunos casos, y la ineficacia en los síntomas psicóticos cuando son incongruentes con el estado del ánimo.

Las principales hipótesis que explican estos cuadros han sido el déficit de serotonina y/o noradrenalina y, más recientemente, el déficit de dopamina. Este último también es parte de la hipótesis del mecanismo central para explicar los síntomas negativos en la esquizofrenia. Por lo tanto, podría haber una superposición entre los síntomas depresivos y los síntomas negativos de la esquizofrenia. Los antipsicóticos atípicos, en contraste con los neurolépticos convencionales, demostraron una menor incidencia de síntomas negativos secundarios al tratamiento antipsicótico. Se postula que los antipsicóticos atípicos no afectarían negativamente la actividad dopaminérgica prefrontal. El déficit de dopamina en la corteza prefrontal podría explicar tanto algunos síntomas de la depresión y los síntomas negativos de la esquizofrenia. Estudios en animales confirman esta hipótesis y demuestran que la asociación de un antipsicótico atípico y un antidepresivo aumenta sinérgicamente la liberación de dopamina en la zona prefrontal. Los IRSS aumentan la serotonina en la biofase, por lo tanto activan de manera no específica todos los receptores pre y postsinápticos de serotonina. Entre ellos, la estimulación de los receptores 5-HT2A/2C explican algunos de los efectos adversos de los IRSS, entre ellos: agitación, ansiedad, insomnio, trastornos sexuales, etcétera. La inhibición de estos receptores por parte de los antipsicóticos atípicos podría ser beneficiosa para algunos pacientes tratados con IRSS. Las nuevas estrategias de tratamiento sugieren la combinación de ambos para una mayor eficacia y rapidez en la remisión de la

depresión (35). A diferencia de los antipsicóticos típicos, los atípicos podrían tener un efecto antidepresivo, ya que son bloqueantes 5-HT2, y este mecanismo parecería estar vinculado con una actividad antidepresiva. La ziprasidona tiene mecanismos antidepresivos adicionales, como la inhibición de la recaptación de NA y 5-HT (36).

Un estudio reciente demostró la eficacia del tratamiento combinado de escitalopram 20 mg y aripiprazol 30 mg en pacientes con trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos. Sin embargo, el 62,5% de los pacientes presentó acatisia, que fue tratada con un ajuste de la dosis o con propranolol (37).

Los pacientes con síndrome depresivo grave y síntomas psicóticos tienen indicación de terapia electroconvulsiva (TEC) (39). En nuestro medio este tipo de tratamiento no es de fácil implementación debido a que no siempre se dispone de la tecnología adecuada, además de la existencia de prejuicios culturales vinculados con los hechos históricos y con la idiosincracia de nuestro país.

El intento de suicidio es la principal preocupación en el tratamiento de la depresión con síntomas psicóticos, en particular en los pacientes que cursan una fase depresiva del trastorno bipolar. Hay pruebas de que la tasa de suicidios entre estos pacientes es más de 20 veces superior a la población en general y, además, el comportamiento suicida es mucho más letal en el trastorno bipolar que en la población general. Los pacientes con trastornos del estado de ánimo a veces muestran graves estados mixtos, que suelen aumentar el riesgo de suicidio. Tales estados son especialmente frecuentes en los pacientes bipolares II, especialmente si los pacientes son tratados con antidepresivos en monoterapia (sin protección con estabilizadores del estado de ánimo). Investigadores de todo el mundo concuerdan en que el tratamiento con litio es la mejor manera de proteger a los pacientes con riesgo de suicidio (39). El litio tendría efectos antidepresivos con una latencia de 4 semanas, y está indicado en monoterapia en la fase depresiva del trastorno bipolar (40, 41). Se ha reportado que la carbamazepina podría tener efectos antidepresivos en relación con su estructura molecular tricíclica (42).

El uso de antidepresivos en estos pacientes sigue siendo polémico, y debe ser realizado con mucho cuidado por el riesgo de inducir viraje a la manía y/o a estados mixtos, tratando de evitar los antidepresivos tricíclicos que son los psicofármacos que tienen mayor riesgo de inducirlos (41). La mayoría de los estudios controlados aleatorios informan la eficacia de los antidepresivos en la fase aguda de la depresión bipolar, pero también indican el viraje a manía y/o aumento de la frecuencia de los ciclos. Sin embargo, algunos autores sugieren su uso asociado con un estabilizador del estado de ánimo (43). En estos casos se prefiere la paroxetina (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina: ISRS) o el bupropion.

La lamotrigina constituye una nueva alternativa, por sus efectos estabilizantes y a la vez antidepresivos, asociada al estabilizante de base (44, 45, 46, 47). La lenta titulación de la lamotrigina, necesaria para evitar efectos adversos dermatológicos, limita a la hora de utilizar este fármaco durante la etapa aguda dado la mayor latencia de la respuesta antidepresiva (47).

En el caso de pacientes con episodios mixtos, se recomienda suspender el antidepresivo ya que podría empeorar el cuadro psiquiátrico y muchas veces inducirlo

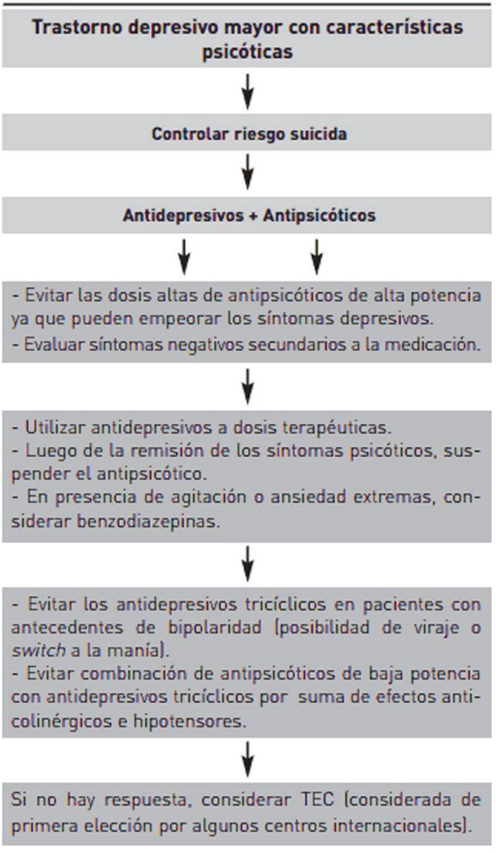
(48). Un reciente estudio concluyó que el uso de antidepresivos en el trastorno bipolar tipo II tiene un riesgo de elevar el estado de ánimo, intermedio al que puede provocar en el trastorno bipolar tipo I y el trastorno depresivo mayor (49).

El tratamiento del síndrome depresivo con síntomas psicóticos se esquematiza en la Figura 2.

3. Tratamiento de los trastornos psicóticos agudos con síntomas catatónicos

La catatonía como cuadro clínico fue recientemente reconsiderada a partir de la definición precisa de los criterios diagnósticos, la asociación con trastornos del estado de ánimo y la posibilidad de un abordaje terapéutico eficaz.

FIGURA 2



El diagnóstico del cuadro clínico se realiza a partir de la sumatoria de signos característicos de este cuadro: inmovilidad, estupor, mutismo, negativismo, oposicionismo, posturas impares, flexibilidad cérea, obediencia automática, fenómeno de eco, rigidez, verbigeración, negativa a alimentarse o beber líquidos (1).

Las formas clínicas se clasifican en función de la evolución en agudas, crónicas o periódicas. Si el cuadro presenta síntomas asociados de agitación, impulsividad e hiperactividad se lo denomina catatonía agitada (50).

La forma maligna es la más estudiada debido a su alto índice de mortalidad, estimado en un 25%. Presenta alteraciones autonómicas como labilidad de la presión arterial, hipertermia, diaforesis, entre otras. La intervención terapéutica en este caso debe ser de emergencia.

Los pacientes con síntomas catatónicos constituyen una excepción dentro de los trastornos psicóticos (51).

El tratamiento podría ser normatizado en 4 puntos, a grandes rasgos:

1. Retirar los fármacos neurolépticos, sobre todo los que tienen acción antagonista D2. Hay extensa evidencia del empeoramiento del cuadro, la aparición de excitación psicomotríz y el incremento de la mortalidad con estas drogas una vez instalado el cuadro de catatonía. Son de menor riesgo los atípicos como la olanzapina, la quetiapina y la clozapina, y dentro de los típicos, los de baja potencia como la clorpromazina y la tioridazina (24, 52, 53).

2. Investigar el cuadro orgánico con pruebas de laboratorio, electroencefalograma (EEG) y resonancia magnética nuclear (RMN).

3. Prueba de lorazepam. Esta prueba

consiste en administrar lorazepam en una primera dosis de 2.5 mg y, si es necesario, 3 mg/día durante 6 días.

4. TEC si no responde a la prueba de lorazepam, o en caso de inestabilidad autonómica el TEC será la indicación de primera línea, como también en pacientes con reacciones graves y generalizadas a los neurolépticos de alta potencia (síndrome extrapiramidal severo -SES-, o sospecha de síndrome neuroléptico maligno - SNM), las cuales son muchas veces imposibles de diferenciar clínicamente de la catatonía de origen idiopático (por ejemplo, catatonía maligna de Stauder) (53, 54, 55).

Se ha reportado el uso de antagonistas glutamatérgicos, como memantina y amantadita, como tratamiento eficaz para determinados casos de catatonía considerando que este cuadro clínico puede derivarse de la hipoactividad GABA-A, hipoactividad dopaminérgica e hiperactividad NMDA; sin embargo, se requiere continuar con esta línea de investigación (56).

Tratamiento de pacientes con reacciones extrapiramidales leves a moderadas

En los casos de reacciones adversas extrapiramidales leves o moderadas agudas (acatisia, parkinsonismo y distonías) puede ser útil, en un primer momento, agregar una benzodiazepina y disminuir la dosis del antipsicótico de alta potencia. Como segunda opción se plantea cambiar el antipsicótico de alta potencia por un atípico. En caso de no ser posible, se podrán utilizar otros antipsicóticos típicos de diferente estructura química como la trifluperazina, o de perfil más sedativo como la clorpromazina o la tioridazina. La combinación de antipsicóticos es una medida que deberá ser evitada (24, 57). Los antipsicóticos atípicos, por tener menor riesgo de provocar síntomas extrapiramidales agudos y subagudos, se convierten en drogas de elección, sobre todo en pacientes con trastornos neurológicos que son vulnerables a padecer este tipo de efectos adversos (58). En gran medida, estos efectos secundarios suelen responder al tratamiento con otras drogas.

La acatisia se trata con beta bloqueantes (propranolol 30-90 mg/día), agentes anticolinérgicos (clorhidrato de biperideno 2-6 mg/día, clorhidrato de trihexifenidilo 1-15 mg/día) o benzodiazepinas (lorazepam 1-6 mg/día).

El parkinsonismo responde bien a agentes anticolinérgicos (clorhidrato de biperideno 2-6 mg/día, clorhidrato de trihexifenidilo 1-15 mg/día).

Las distonías se tratan con anticolinérgicos (clorhidrato de biperideno 2-6 mg/día, clorhidrato de trihexifenidilo 1-15 mg/día) (59).

Tratamiento del síndrome neuroléptico maligno (SNM)

El síndrome neuroléptico maligno es una complicación por uso de neurolépticos poco frecuente pero potencialmente mortal. Los síntomas cardinales de este cuadro clínico son: hipertermia, síntomas extrapiramidales, estado mental alterado y trastornos autonómicos. Por lo general se desarrolla luego de un incremento repentino de la dosis de un neuroléptico o en estados de deshidratación.

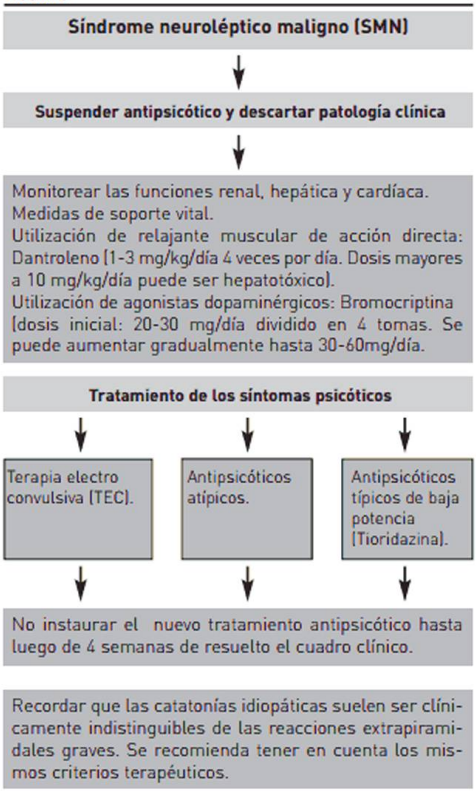
El abordaje farmacológico, ante la sospecha de SES y/o SNM, es similar al descripto para el síndrome catatónico idiopático (no inducido por antipsicóticos). Como primera medida se deberá suspender el antipsicótico y controlar los parámetros clínicos en unidad de terapia intensiva (60). El tratamiento del SNM se esquematiza en la Figura 3.

El tratamiento del síndrome psiquiátrico en estos pacientes consiste en la administración de benzodiazepinas (por ejemplo, lorazepam) y antipsicóticos atípicos (por ejemplo, olanzapina, quetiapina) de efecto sedativo y baja potencia D2 (61, 62).

Si bien la fisopatología de este síndrome está principalmente vinculada con alteraciones dopaminérgicas, se han reportado casos, en menor escala, de aparición de este cuadro con antipsicóticos atípicos sobre todo clozapina en adultos y clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol en menores de 18 años, lo que sugiere también la posible intervención de los receptores serotoninérgicos y noradrenérgicos en el origen de esta entidad (62, 63).

En última instancia, de no ser posible la implementación de los fármacos indicados como de primera elección, se pueden utilizar antipsicóticos típicos de baja potencia antagonista D2 como clorpromazina o tioridazina (52, 24, 53, 57).

FIGURA 3



4. Tratamiento psicofarmacológico del síndrome confusional con síntomas psicóticos (*delirium*)

El cuadro de *delirium* es un desorden mental con consecuencias graves. Se asocia con un aumento de la mortalidad, la morbilidad física y la permanencia de una hospitalización.

El *delirium* obedece, en la gran mayoría de los casos, a una etiopatogenia específica (enfermedad médica) de origen tóxica, metabólica, neurológica o debida a otra causa médica (64).

Este síndrome neuropsiquiátrico incluye una serie de síntomas relacionados con el deterioro cognitivo, ideas delirantes, alucinaciones, labilidad en el estado anímico y alteraciones en el ciclo sueño-vigilia. Ocurre en 10 a 30% de los pacientes hospitalizados por enfermedades orgánicas, como también se asocia a una estadía prolongada de hospitalización, presentando un deterioro funcional y aumento de tasas de morbilidad y mortalidad, sobre todo si es subdiagnosticado y no tratado.

El tratamiento implica intervenciones no farmacológicas y farmacológicas que deben implementarse cuando las primeras son insuficientes.

El *delirium* constituye una emergencia psiquiátrica y plantea múltiples diagnósticos diferenciales, que tendrán diferentes implicancias terapéuticas (65) (Tabla 2).

El tratamiento dependerá de la etiología en cuestión y la internación de estos pacientes deberá llevarse a cabo en una

institución que cuente con un servicio de cuidados intensivos. Generalmente el tratamiento farmacológico se indicará en los pacientes con tendencia a la excitación psicomotriz con el objetivo de lograr la sedación.

Hasta hace poco, las benzodiazepinas y los antipsicóticos típicos eran comúnmente utilizados en el tratamiento farmacológico del *delirium*, pero los efectos adversos extrapiramidales y anticolinérgicos de los antipsicóticos típicos, así como los efectos negativos de las benzodiazepinas sobre las funciones cognitivas, indican limitar su utilización en estos pacientes, quienes son generalmente de edad avanzada y presentan otros problemas médicos (66).

Es indicado evitar los fármacos con acción anticolinérgica (por ejemplo, fenotiazinas, clozapina, olanzapina) ya que pueden empeorar el cuadro confusional (24, 57) (Tabla 3).

Si bien los antipsicóticos atípicos han demostrado ser eficaces en el tratamiento de los síntomas psicóticos asociados con el *delirum*, sigue siendo el haloperidol el fármaco de primera elección, más seguro y mayormente estudiado, administrado en dosis de 0,5 a 5 mg en las formas graves a moderadas del cuadro clínico, y de 5 mg a 10 mg en las formas graves (64). En pacientes con alto riesgo de reacciones extrapiramidales, como ancianos o pacientes con antecedentes de reacciones severas al haloperidol, se indican dosis muy bajas de haloperidol o bien se pueden utilizar antipsicóticos atípicos:

La risperidona en dosis bajas: 0,25 a 1 mg, titulando la dosis lentamente (24, 66).

La quetiapina en dosis de 25 a 100 mg durante los primeros días es bien tolerada, y puede usarse hasta 600 mg; aunque la sugerencia es de 25-50 mg cada 4 horas en caso de agitación o ante el aumento de la sintomatología (40, 67, 68). La quetiapina se caracteriza por un perfil sedativo, ausencia de efectos anticolinérgicos y baja incidencia de efectos adversos extrapiramidales, por lo que resulta útil como opción en los pacientes con síntomas psicóticos y enfermedad de Parkinson (psicosis dopaminomiméticas), constituyendo una alternativa que reemplaza a la clozapina (69, 70).

La olanzapina se recomienda en casos de agitación leve a moderada en una dosis inicial razonable, que puede ser aumentanda a 20 mg por día ya que no se ha observado una mayor eficacia a dosis más altas (71, 72).

Con ziprasidona se demostró que el efecto secundario sobre el intervalo QT limita el

TABLA 2

Diagnóstico diferencial del síndrome confusional

A. Trastornos inducidos por sustancias: a. intoxicación aguda / b. abstinencia.
B. Trastornos afectivos mayores: psicosis maníaco depresiva (DSM IV: trastorno bipolar).
C. Trastornos de personalidad (descompensación aguda). **D.** *Delirium:* a. por compromiso neurológico agudo / b. enfermedad degenerativa crónica reagudizada / c. intoxicación.
E. Enfermedad clínica (enfermedad médica): a. Epilepsia / b. Tirotoxicosis.
F. Inducido por fármacos: a. Corticoesteroides / b. Anfetaminas / c. Interferón / d. Drogas antipalúdicas.

TABLA 3

Tratamiento del síndrome confusional con síntomas psicóticos

1. Determinar etiopatogenia.
2. El objetivo del tratamiento psicofarmacológico es sedar al paciente en los casos que existiere agitación y/o excitación asociada.
3. Evitar fármacos de acción anticolinérgica (fenotiazinas, clozapina, olanzapina).
4. Evaluar riesgo de efectos adversos extrapiramidales.
5. Los antipsicóticos de elección son: - Haloperidol: 0,5 - 5 mg. - Risperidona: 0,25 - 1 mg. - Quetiapina: 25 - 600 mg.
6. La benzodiazepina de elección es: - Lorazepam: 0.5 - 1 mg I/m.

uso; es así que, a raíz de informes de efectos adversos cardiovasculares asociados con el uso de antipsicóticos atípicos en pacientes con demencia, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) emitió, en 2005 una advertencia en relación con mayor riesgo de mortalidad asociado con el uso de este antipsicótico atípico en pacientes ancianos con demencia (73).

Las benzodiazepinas son de mayor riesgo, en especial, en aquellos pacientes en los cuales se sospeche intoxicación por sustancias depresoras del SNC (por ejemplo, etanol). De utilizarlas, se prefiere el lorazepam (0,5 a 1mg), de buena biodisponibilidad intramuscular y ausencia de metabolismo hepático (24, 64, 74).

Otra opción en pacientes ancianos con agitación moderada e insomnio es la trazodona. Si bien es un antidepresivo, su perfil sedativo y la baja acción anticolinérgica permite otograr ansiólisis e inducir el sueño en dosis de 50 a 100 mg/día (25). Se deberá controlar especialmente la aparición de hipotensión ortostática provocada por bloqueo $\alpha 1$, por el riesgo que implican las caídas en esta población de pacientes. La risperidona, la quetiapina y la trazodona presentan acción bloqueante sobre esta población de receptores (24, 57).

Todas las medicaciones pueden ser interrumpidas luego de 7-10 días sin dificultad luego de la mejoría, una vez que el sensorio esté reestablecido, desaparezcan los síntomas psicóticos y se haya normalizado el ciclo de sueño-vigilia.

Conclusión

La elección del tratamiento psicofarmacológico en pacientes con trastornos psicóticos en fase aguda de descompensación plantea una evaluación diagnóstica sindromática tomando en consideracoión los principales diagnósticos diferenciales categorizados en las nosografías actuales. En estas condiciones la elección y la implementación del esquema farmacológico buscarán disminuir la sintomatología aguda teniendo en cuenta la aparición de efectos adversos medicamentosos y/o el empeoramiento de la signosintomatología de base inducido por psicofármacos (SES, viraje maníaco, etcétera). Para ello se deberá evitar la asociación irracional de psicofármacos y la polifarmacia, buscando individualizar el esquema psicofarmacológico apropiado para cada paciente.

Referencias bibliográficas

1. DSM IV. *American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4Th edición, Washington 1994.

2. D`Alessio L. Tesis Doctoral. *Estudio clínico de los trastornos psicóticos en la epilepsia del lóbulo temporal*. Facultad de Medicina, UBA 2008.

3. Elenitza I. Cap.12 "Manejo farmacológico de la excitación psicomotriz". En: *El Tratamiento Farmacológico en Psiquiatría*. Wikinski-Jufe. Panamericana 2004;245-250.

4. Rund DA, Ewing JD, Mitzel K, Votolato N. The use of intramuscular benzodiazepines and antipsychotic agents in the treatment of acute agitation or violence in the emergency department. *J Emerg Med*. 2006;31(3):317-324.

5. Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation. *Drugs*. 2005;65(9):1207-1222.

6. Cañas F. Management of agitation in the acute psychotic patient-efficacy without excessive sedation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17 Suppl 2:S108-14.

7. Marder SR. A review of agitation in mental illness: treatment guidelines and current therapies. *J. Clin. Psychiatry*. 2006;67 Suppl10:13-21.

8. Satterthwaite TD, Wolf DH. A meta-analysis of the risk of acute extrapyramidal symptoms with intramuscular antipsychotics for the treatment of agitation. *J. Clin. Psychiatry*. 2008;69(12):1869-1879.

9. Raveendran NS, Tharyan P, Alexander J y colaboradores. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency setting in India: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus prometazine. *BMJ*. 2007;335:865-9.

10. De Deyn PP, Buitelaar J. Risperidone in the management of agitation and aggression associated with psychiatric disorders. *Eur Psychiatry*. 2006;21(1):21-8.

11. Bartkó G. New formulations of olanzapine in the treatment of acute agitation. *Neuropsychopharmacol*. Hung. 2006 Dec;8(4):171-8.

12. Belgamwar RB, Fenton M. Olanzapine IM o velotab for acutely disturbed/agitated people with suspected serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD003729.

13. Strawn JR, Delbello MP. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(3):467-74.

14. Zimbroff DL, Marcus RN, Manos G. Management of acute agitation in patient with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(2):171-6.

15. Andrezina R, Marcus RN, Oren DA, Manos G, Carson WH, McQuade RD. Intramuscular aripiprazole or haloperidol and transition to oral therapy in patients with agitation associated with schizophrenia: sub-analysis of a double blind study. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(11):2209-2219.

16. Greenberg WM, Citrome L. Ziprasidone for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the clinical trials. *CNS Drug Rev*. 2000;13(2):137-177.

17. Jangro WC, Preval H, Southard R, Klotz SG, Francis A. Conventional intramuscular sedatives versus ziprazidone for severe agitation in adolescents: case-control study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2009;3(1):9.

18. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;(182):335-360.

19. Gaillard R, Ouanas A, Spadone C, Llorce PM. Benzodiazepines and Schizophrenia, a review of the literatura. *Encephale*. 2006;32(6 Pt 1):1003-1010.

20. Reed C, Novick D, Gonzalez-Pinto A, Bertsch J, Haro JM. Observational study designs for bipolar disorder-what can they tell us about treatment in acute mania? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Ap.

21. Alvano Sebastián A. Pautas para el tratamiento y manejo clínico de la Esquizofrenia. *ALCMEON* 2001;9(4):361-366.

22. Ghaemi S, Goodwin, F. Use of Atypical Antispsychotic Agents in Bipolar and Schizoaffective Disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(4):354-361.

23. Janicak P, Davis J, Preskorn S, Frank J. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. Williams & Wilkins. Second Edition, 1997.

24. Jufe G. *Psicofarmacología Práctica*. Polemos. Buenos Aires, 2001.

25. Schatzberg A, Nemeroff C. *Essentials of Clinical Psychopharmacology*. American Psychiatric

Publishing, Inc. Washington DC. 2001

26. Soler P, Gascón J. *Recomendaciones terapéuticas básicas en los trastornos mentales.* Masson-Salvat, Barcelona 1994.

27. Grandjean EM; Aubry JM. Lithium: update human knowledge using an evidence-based approach:part I: Clinical efficacy in bipolar disorder. *CNS Drugs.* 2009;23(3):225-40.

28. Wikinski S. Cap.7 Tratamiento farmacológico del trastorno depresivo mayor. En *El Tratamiento Farmacológico en Psiquiatría.* Wikinski-Jufe. Ed. Médica Panamericana. 2004. pag. 141-66.

29. Baune BT. New developments in the management of major depressive disorder and generalized anxiety disorder. Role of quetiapine. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(6):1181-1191.

30. Pérez V, Puigdemont D, Pérez Blanco F, Álvarez E. Tratamiento de la depresión psicótica. En *Actualización en psicosis.* Primera edición; Aula Médica SA, 2000.

31. Tabeze J. Effets des neuroleptiques sur les symptomes dépressifs. *L'Encéphale.* 1998;1(39):38-41.

32. Kasckow JW, Zisook S. Co-occurring depresive symptoms in the older patient with schizophrenia. *Drugs Aging.* 2008;25(8):631-647.

33. Ketter TA. Treating bipolar disorder: monotherapy versus combination therapy. *J Clin Psychiatry* 2009;70(2):e42.

34. Arana G, Goff D, Friedman H, Ornsteen M, Greenblatt D, Black B, Shader R. Does Crabamazepine Induced reduction of plasma levels worsen psychotic symptoms? *Am J Psychiatry* 1986;143(5):650-651.

35. Quintin P, Thomas P. Efficacy of atypical antipsychotics in depressive síndromes. *Encephale.* 2004;30(6):583-589.

36. Jufe G. Cap.8 Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar. En: *El Tratamiento Farmacológico en Psiquiatría.* Wikinski-Jufe. Panamericana. 2004. pag.167-192.

37. Mattews JD, Siefert C, Dording C. An open study of aripiprazole and escitalopram for psychotic major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(1):73-76.

38. Pérez V, Puigdemont D, Pérez Blanco F, Álvarez E. Tratamiento de la depresión psicótica. En *Actualización en psicosis.* Primera edición; Aula Médica SA, 2000.

39. Pompili M, Rihmer Z, Innamorati M, Lester D, Girardi P,Tatarelli R. Assessment and treatment of suicide risk in bipolar disorders. *Expert Rev Neurother.* 2009:9(1):109-136.

40. Schatzberg A, Nemeroff C. *Essentials of Clinical Psychopharmacology.* American Psychiatric Publishing, Inc. Washington DC. 2001.

41. Nieremberg AA. Effective agents in treating bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(10):e29.

42. Toro Martínez E. Tratamiento psiquiátrico del trastorno bipolar. *ALCMEON.* 2000; 33: 1-35.

43. Harel EV, Levkovitz Y. Effectiveness and safety of adjuntive antidepressants in the treatment of bipolar depression: a review. *Isr J Psychiatry Sci.* 2008;45(2) 121-128.

44. Caine E, Lyness J. Delirium, Dementia, and amnestic other cognitive disorders. En Sadock B J, Sadock VA. *Comprehensive textbook of Psychiatry.* 7° Edition. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia. 2000; 854-892.

45. Post R. Treatment of bipolar disorder. En Sadock BJ y Sadock VA. *Comprehensive textbook of Psychiatry,* 7° Ed. Philadelphia: Lippincot Williams &Wilkins, 2000; 1385-1430.

46. Siris S. Depression in Schizophrenia: Perspective in the Era of Atypical Antipsychotic Agents. *Am J Psychiatry.* 2000; 157 (9): 1379-1389.

47. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta.regression randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2009;194(1):4-9.

48. Post R. Treatment of bipolar disorder. En Sadock BJ y Sadock VA. *Comprehensive textbook of Psychiatry*, 7° Ed. Philadelphia: Lippincot Williams &Wilkins, 2000;1385-1430.

49. Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant´Anna M. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I and major depressive disorder:a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2008 Oct;69(10):1589-601.

50. Morrens M, Hulstijn W, Sabbe BG. Psychomotor symptoms in schizophrenia: the importance of a forgotten syndrome. *Tijdschr Psychiatr*. 2008;50(11):713-724.

51. Pommepuy N, Januel D. Catatonia: resurgence of a concept. A review of the international literatura. *Encephale*. 2002;28(6 Pt1):481-492.

52. Gabor S, Ungvari H, Chiu L, Chow L, Pangs F, Tam P. Tratamiento psicofarmacológico de la esquizofrenia catatónica. *ALCMEON*. 1997;23:276-283.

53. Monchablon E. *Catatonías por Neurolépticos*. Ananké, Buenos Aires, 1998.

54. Monchablon E. Tratamiento del Síndrome Neuroléptico Maligno. *ALCMEON*. 1998; 24: 317-330.

55. Franzek E. Psicosis Cicloides, Síndrome Neuroléptico Maligno y Catatonía letal. *ALCMEON*. 1998;24:331-349.

56. Carroll BT, Gofoth HW, Thomas C, Ahuja N, McDaniel WW, Graus MF, Spiegel DR, Franco KN, Pozuelo L, Muñoz C. Review of adjunctive glutamate antagonist therapy in the treatment of catatonic syndromes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19(4):406-412.

57. Zieher L y colaboradores. *Psicofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas*. Tercera edición, Gráfica Siltor, Buenos Aires, 2003.

58. Jufe G. Cap.6. En *El Tratamiento Farmacológico en Psiquiatría*. Wikinski-Jufe. Panamericana.2004:113-139.

59. Scott Stroup T, Graus J, Marder S. Cap.17, Farmacoterapias. En: *Tratado de Esquizofrenia*, Ars medica, Barcelona 2008:301-323.

60. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychatry*. 2007;164(6):870-876.

61. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):464-470.

62. Croarkin PE, Emslie GJ, Mayes TL. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotics in pediatric patients: a review of published cases. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(7):1157-1165.

63. Khaldi S, Kornreich C, Choubani Z, Gourevitch R. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics: a brief review. *Encephale*. 2008;34(6):618-624.

64. Siddiqi N, Stockdale R, Britton AM, Holmes J. Interventions for preventing delirium in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005563.

65. Nassisi D, Kroc B, Hahn S, Bruns J Jr, Jagoda A. The evaluation and managment of the acutely agitated elderly patient. *Mt Sinai J Med*. 2006;73(7):976-984.

66. Onur E, Cimilla C. A new approach to the treatment of delirium: atypical antipsychotics. *Turk Paikiyatri Derg*. 2005;16(3):216-224.

67. Khouzam HR. Quetiapine in the treatment of postoperative delirium. A report of three cases. *Compr Ther*. 2008;43(3-4):207-217.

68. Maneeton B, Maneeton N, Srisurapanont M. An open-label study of quetiapine for delirium. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(10):2158-2163.

69. Targum S, Abbott J. Eficacia de Quetiapina en pacientes parkinsonianos con síntomas psicóticos. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(1):54-60.

70. Lacasse H, Perreault MM, Williamson DR. Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital-associated delirium in medically or surgically in patients. *Ann Pharmacother*. 2006;40(11):1966-1973.

71. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotic for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;18(2):CD005594.

72. Schwartz TL, Masand PS. The role of atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2002;43:171-174.

73. Salzman C, Jeste DV, Meyer RE, Cohen-Mansfield J, Cummings J, Grossberg GT, Jarvik L, Kraemer HC, Lebowitz BD, Maslow K, Pollock BG, Raskind M, Schultz SK, Wang P, Zito JM, Zubenko GS. Elderly patients with dementia-related symptoms of severe agitation and agresión: consensus statement on treatment options, clinical trials methodology, and policy. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(6):889-898.

74. Attard A, Ranjith G, Taylor D. Delirium and its treatment. *J Psychopharmacol*. 2009 Mar 5. [Epub ahead of print] No abstract available.

Segunda Parte

Tratamiento farmacológico de mantenimiento de los trastornos psicóticos: fase crónica compensada

Adriana Sánchez Toranzo, Federica Hansen y Luciana D'Alessio

Durante la fase o período de estabilización de los trastornos psicóticos la intervención farmacológica se planificará de acuerdo con un diagnóstico psiquiátrico más completo, teniendo en cuenta: la información suministrada por la familia (antecedentes familiares y personales que puedan tener relación con la enfermedad del paciente), la existencia de tratamientos previos y la evolución del cuadro clínico (respuesta farmacológica inicial). Con respecto a este último punto, es de importancia considerar el tipo de tratamiento recibido (solo tratamiento farmacológico o en combinación con una estrategia psicoterapeútica).

También se valorarán los parámetros psicofisiológicos y psicodinámicos que, junto con los resultados obtenidos de los estudios complementarios (laboratorio, imagenología, electrofisiología, etcétera) previos y/o actuales, permitirán la elaboración de un psicodiagnóstico responsable, adecuado y necesario para la instauración de un tratamiento interdisciplinario.

El tratamiento psicofarmacológico de los trastornos psicóticos agudos debe instaurarse a la brevedad posible, ya que aún no se descarta la posibilidad de que las descompensaciones producidas por episodios psicóticos tengan un efecto lesivo de tipo irreversible o permanente sobre el SNC. Algunos autores postulan que el retraso en el inicio del tratamiento psicofarmacológico puede modificar, en forma negativa, el curso de la enfermedad (1).

Si bien la dirección del tratamiento farmacológico presenta una apoyatura sobre los criterios diagnósticos del DSM IV, no debemos olvidar el carácter limitado que tienen estas clasificaciones, y la necesidad de incluir en su elaboración una mirada dimensional y psicopatológica del paciente. El objetivo de establecer un diagnóstico categórico y dimensional es el de orientar la elección de los fármacos a corto y a largo plazo, en una forma adecuada y racional.

Durante la fase de mantenimiento, la vía de administración que se elige como primera opción es la oral, aunque esta situación ideal no siempre es posible debido a la baja adherencia al tratamiento que tienen los pacientes con estas patologías (2).

A continuación se desarrollarán las principales pautas terapeúticas requeridas para el abordaje farmacológico racional de los principales trastornos psicóticos.

Esquizofrenia

El diagnóstico actual de esquizofrenia posee un sentido muy amplio que incluye diferentes subtipos de enfermedad mental crónica y recidivante, los cuales se diferencian en mayor o menor grado de las psicosis afectivas puras (antiguas psicosis maníaco-depresivas).

El diagnóstico de esquizofrenia implica una enfermedad mental grave caracterizada por síntomas positivos (alucinaciones, ideas delirantes, alteraciones del lenguaje,

conducta desorganizada, agitación y conducta catatónica), síntomas negativos (aplanamiento afectivo, pasividad, retraimiento emocional, alogia, abulia, anhedonia) y síntomas cognitivos (neologismos, alteraciones en la fluidez verbal, incoherencia en las asociaciones, alteraciones en la atención, en la concentración, alteraciones en el procesamiento de la información), que influyen y condicionan la vida de los pacientes. Los síntomas se relacionan con diferentes grados de alteraciones funcionales y sociales que persisten (3).

Algunos autores consideran dos categorías principales: síntomas positivos y negativos; y una tercera categoría, la de desorganización (referida a la conducta, el discurso y la alteración atencional), independizándola de los síntomas positivos (ideas delirantes y alucinaciones). Dividen los síntomas negativos en primarios y secundarios; los primarios como síntomas diana y/o núcleo del cuadro, cuando persisten a lo largo del tiempo, como síntomas residuales, conforman el síndrome deficitario. Los secundarios, como consecuencia de síntomas positivos, de efectos adversos de los antipsicóticos, de la falta de inserción social y estimulación ambiental (4). Los síntomas agresivo/hostiles están relacionados con la hostilidad, la agresividad hacia sí mismo y/o terceros, y la alteración en el control de los impulsos. También puede encontrarse síntomas depresivo/ansiosos en los pacientes esquizofrénicos.

Las definiciones y los criterios para establecer el diagnóstico de esquizofrenia han experimentado muchos cambios importantes a lo largo de los años. En este capítulo se considerarán los sistemas clasificatorios actualmente utilizados en Psiquiatría (DSM-IV e CIE 10); estos sistemas de diagnóstico operativo, si bien permiten unificar el idioma nosográfico, deben utilizarse en combinación con las descripciones clínicas clásicas relacionadas con una semiología dimensional y basadas en el desarrollo de modelos teóricos psicopatológicos, en el momento de elegir la estrategia terapéutica (psicológica y psicofarmacológica) más adecuada para un paciente (5).

El tratamiento farmacológico es un componente fundamental de la estrategia exhaustiva para el tratamiento de la esquizofrenia. La farmacoterapia racional puede contribuir en gran medida al alivio de los síntomas y a una recuperación psicosocial más amplia de los individuos afectados (6).

El objetivo a corto plazo es la compensación del episodio agudo, y la reducción sintomática que ponga en riesgo la vida del paciente y/o la de terceros. El objetivo a largo plazo del tratamiento farmacológico es minimizar los síntomas y déficit funcionales, permitiendo la mejor reinserción social posible.

Abordaje farmacológico de la esquizofrenia durante la fase de estabilización

En esta fase la gravedad de los síntomas agudos disminuye. Los objetivos del tratamiento son: la disminución sintomática, consolidar la remisión, minimizar la probabilidad de recaída, y aumentar la adaptación social (4). El tratamiento farmacológico de elección se basa en la utilización de fármacos del grupo de los antipsicóticos como monoterapia. Todas las drogas antipsicóticas que han sido aprobadas por entidades reguladoras son superiores al placebo en la reducción de los síntomas psicóticos positivos. También reducen la sintomatología negativa (sobre todo, los síntomas negativos secundarios a las ideas delirantes y alucinaciones, como el retraimiento social y la evitación), pero la magnitud de

su efecto es menor que sobre los síntomas positivos, y el efecto sobre los síntomas negativos residuales o el síndrome deficitario es pequeño. El déficit cognitivo es habitual en la esquizofrenia, y actualmente es un importante centro de atención de la investigación y un posible blanco de la farmacoterapia. En esta área, los antipsicóticos atípicos exhiben ventajas sobre los típicos por presentar menos efectos adversos cognitivos (6).

En el tratamiento de estabilización se utiliza la misma dosis que fue efectiva en la fase aguda, durante 3 a 6 meses (7). La vía oral es la de elección en primera instancia ya que presenta ventajas por sobre la vía intramuscular (comodidad para las tomas y no produce daño tisular). La presentación en comprimidos es la indicación habitual, aunque las soluciones y los comprimidos solubles son útiles para los pacientes que tienen alguna alteración en la deglución (6).

Todos los antipsicóticos (atípicos y típicos) tienen una latencia de acción sobre los síntomas de la esquizofrenia que oscila entre 4 a 6 semanas. En general, las alucinaciones remiten más rápido que las ideas delirantes (7). Los antipsicóticos se asocian con distintos riesgos de producir una variedad de efectos adversos, de índole metabólico, neurológico, sexual, endócrino, sedativo y cardiovascular. El perfil de efectos adversos para cada antipsicótico orientará la elección del fármaco para cada paciente en particular (4).

Elección del antipsicótico

Actualmente, se considera a los antipsicóticos atípicos, drogas de primera elección en el tratamiento de la esquizofrenia dada la eficacia sobre los síntomas positivos, negativos, cognitivos y afectivos, además de la baja producción de síntomas extrapiramidales. Sin embargo, los antipsicóticos típicos siguen utilizándose como fármacos de primera elección en los medios de bajos recursos como el hospital público (6, 7).

Ordenados según la fecha en que fueron aprobados por la FDA contamos con la clozapina, la risperidona, la olanzapina, la quetiapina, la ziprasidona, el aripiprazol y la paliperidona.

La clozapina fue aprobada en 1990 debido a su mayor eficacia en pacientes resistentes al tratamiento, a pesar de asociarse con un mayor riesgo de provocar agranulocitosis (efecto secundario potencialmente letal). La resistencia al tratamiento se define como una respuesta negativa previa a como mínimo 3 antipsicóticos, sin ningún período de buen funcionamiento durante los 5 años anteriores, seguida de la ausencia de respuesta al haloperidol en un ensayo de 6 semanas de duración (6). Otros autores consideran el uso de clozapina cuando no ha habido respuesta a dos antipsicóticos (consecutivamente), uno de los cuales, al menos, debe ser de segunda generación (4). La clozapina ha demostrado ser efectiva en la reducción de las conductas suicidas en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo con alto riesgo de suicidio, así como en la reducción de la hostilidad y la agresividad en pacientes con síntomas resistentes al tratamiento. Sin embargo, debido a su eficacia en la reducción de síntomas positivos resistentes, prácticamente sin efectos secundarios extrapiramidales ni disquinesia tardía, la clozapina es una opción terapéutica para los pacientes graves con una supervisión médica adecuada (6, 8).

Las dosis recomendadas son:

Clozapina: 300-900mg/día.

Risperidona: 2-8mg/día.

Olanzapina: 10-30mg/día.
Quetiapina: 300-800mg/día.
Ziprasidona: 80-160mg/día (9).
Aripiprazol: 10-30 mg/día (10-11).
Sertindol: 12-24mg/día (12).
Paliperidona: 6-12mg/día (13-14).

Los antipsicóticos típicos tienen la misma eficacia que los atípicos, pero los efectos secundarios varían en función de la potencia del fármaco. En términos generales, los antipsicóticos típicos tienen mayor riesgo de producir efectos adversos extrapiramidales (sobre todo los de alta potencia) (3).

Elección del esquema farmacológico

Diferentes factores deben ser tenidos en cuenta en la elección del esquema psicofarmacológico que se utilizó. Entre ellos es necesario considerar:

1) Antecedentes de respuesta a psicofármacos; historia farmacológica.

2) Tolerancia a los fármacos administrados durante la fase aguda.

La aparición de ciertos efectos adversos frecuentes como los síntomas extrapiramidales (SEP) y el desarrollo de síntomas negativos secundarios, plantea modificaciones en el esquema terapéutico que se va a utilizar.

3) Aparición de síntomas negativos secundarios.

Suelen ser difíciles de diferenciar de los síntomas negativos propios de la enfermedad los cuales suelen ser refractarios a los antipsicóticos, incluso a los atípicos. Estos síntomas aparecen principalmente en los pacientes con trastornos psicóticos de evolución crónica y recidivante (esquizofrenia residual). Cuando los síntomas negativos aparecen en el curso subagudo del tratamiento (primer mes) podrían corresponder a un efecto adverso de la medicación, relacionado con el bloqueo D2. En estos casos se deberá pensar en la rotación a un antipsicótico de baja potencia bloqueante D2, y de ser posible un atípico (2).

4) Compromiso neurológico.

Existen pacientes con trastornos psicóticos secundarios a la presencia de una patología neurológica determinada, o bien a la existencia de disfunciones neurológicas con o sin lesión estructural cerebral detectable con las neuroimágenes, que se manifiestan clínicamente con alteraciones de las funciones mentales superiores y de la conducta. Estos pacientes constituyen un grupo heterogéneo en los que se pueden encontrar antecedentes de lesión cerebral estructural u otra enfermedad neurológica determinada, hallazgos patológicos en el EEG o en las imágenes (por ejemplo, TAC, RMN), y alteraciones neuropsicológicas. El término organicidad cerebral ha sido utilizado por la CIE 10 para referirse a este grupo heterogéneo de pacientes.

Las enfermedades neurológicas en las que se puede observar el desarrollo de episodios psicóticos agudos y subagudos incluyen: la encefalitis epidémica, la enfermedad de Parkinson, las meningitis y otros procesos infecciosos del SNC, los tumores del SNC, la esclerosis múltiple en su etapa inicial, la corea de Sydenham, las enfermedades neurodegenerativas del SNC y la epilepsia. Clínicamente, se caracterizan por la aparición de delirio y alucinaciones asociados con algún grado de entorpecimiento de la conciencia y amnesia. Estos pacientes con antecedentes de lesión neurológica presentan un mayor riesgo de desarrollar reacciones paradojales a algunos fármacos, como las benzodiazepinas de alta potencia (por ejemplo, clonazepam, alprazolam).

En el caso de la epilepsia, las formas par-

ciales del lóbulo temporal, y en menor medida las del lóbulo frontal, tienen una mayor frecuencia de asociación con distintas formas clínicas de trastornos psicóticos. Las formas más frecuentes son las psicosis agudas postictales, generalmente reversibles y autolimitadas, y las crónicas interictales, similares a la esquizofrenia y a algunas formas de trastorno esquizoafectivo. Ambas se diferencian de las formas idiopáticas por presentar una mejor evolución en cuanto a la preservación del afecto y de la voluntad. Estas últimas requieren tratamiento antipsicótico, cuidando de no disminuir el umbral convulsivo y empeorar las crisis epilépticas. Si bien todos los antipsicóticos disminuyen el umbral convulsivo y provocan alteraciones electroencefalográficas, no todos lo hacen con la misma frecuencia. Los antipsicóticos que más afectan el umbral convulsivo son las fenotiazinas y la clozapina. La risperidona es uno de los antipsicóticos que menos afecta el umbral convulsivo, al igual que el haloperidol y el bromperidol, entre los antipsicóticos típicos (2, 5, 16).

Drogas coadyuvantes

Algunos pacientes continúan presentando sintomatología aguda de cierta gravedad (como la excitación moderada, la tendencia a la impulsividad, el insomnio) por lo que se puede implementar a corto plazo fármacos coadyuvantes, con el objetivo de mejorar la sintomatología concomitante al cuadro clínico de base. Los fármacos más utilizados como tratamiento coadyuvante son las benzodiazepinas (que deben ser retiradas cuando ha hecho efecto el antipsicótico) (3, 4, 7, 15). Los antiepilépticos carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina y topiramato, se utilizan como coadyuvantes de los antipsicóticos en los casos que presentan impulsividad, agresividad, agitación, conductas violentas, y en poblaciones especiales como aquellos pacientes que tienen alteraciones en el EEG que sugieren actividad codicia (3, 4, 7).

La impulsividad y la agresividad en el contexto de la psicosis esquizofrénica habitualmente responden al tratamiento antipsicótico. Sin embargo, se ha demostrado que el litio, la carbamazepina y el ácido valproico tendrían eficacia sobre la impulsividad, la agresividad y la violencia en pacientes con trastornos de la personalidad (19, 20, 21).

A pesar de la poca disponibilidad de trabajos que evalúen la eficacia del litio y los antiepilépticos en trastornos psicóticos como las psicosis esquizofrénicas y esquizoafectivas (en contraste con la gran cantidad de estudios que se desarrollan en pacientes con trastorno bipolar), su utilización en el grupo de las psicosis no-bipolares estaría indicada en aquellos casos en los cuales los síntomas pertenecientes al área del control de los impulsos no respondan al tratamiento antipsicótico.

Algunos estudios realizados con carbamazepina mencionan una posible acción sinérgica con el antipsicótico (haloperidol) sobre los síntomas agudos de la esquizofrenia (excitación) en dosis de 600 a 1.000 mg/día. Esta asociación permitiría disminuir la dosis utilizada del antipsicótico, lo cual sería especialmente útil en aquellos pacientes con riesgo de desarrollar efectos adversos extrapiramidales dosis dependientes. Estos resultados han sido observados, a pesar del efecto de inducción enzimática (sistema enzimático microsomal hepático citocromo P-450) que presenta la carbamazepina sobre el metabolismo del haloperidol, que produce la reducción de la concentración plasmática de este último.

El litio demostró tener una utilidad limitada; cuando se lo agrega a algún antipsicótico puede potenciar la respuesta en general, así como mejorar los síntomas negativos. También mejora la excitación, la irritabilidad, la higiene, la cooperación, etcétera. Demostró eficacia en la mejoría de síntomas afectivos en pacientes esquizofrénicos (4, 22).

El uso de BZD a largo plazo está indicado específicamente en las formas de psicosis catatónicas, o como coadyuvante para disminuir las dosis del antipsicótico en caso de SEP (por ejemplo, acatisia). Existen dificultades para retirar las BZD, debido a la dependencia que causan luego de tratamientos de más de 6 semanas de duración. (57). Aun así, en los pacientes estables se recomienda disminuir la dosis en forma muy paulatina, ya que muchas veces funciona como refuerzo positivo para el paciente, al tener que tomar menos.

Esquemas terapéuticos de la fase de mantenimiento

Los principales objetivos durante esta fase son minimizar el riesgo de recaídas y favorecer la reinserción social y laboral del paciente (4). Es importante en esta fase estar alerta a la presencia de síntomas negativos, cognitivos y afectivos de la esquizofrenia.

TABLA

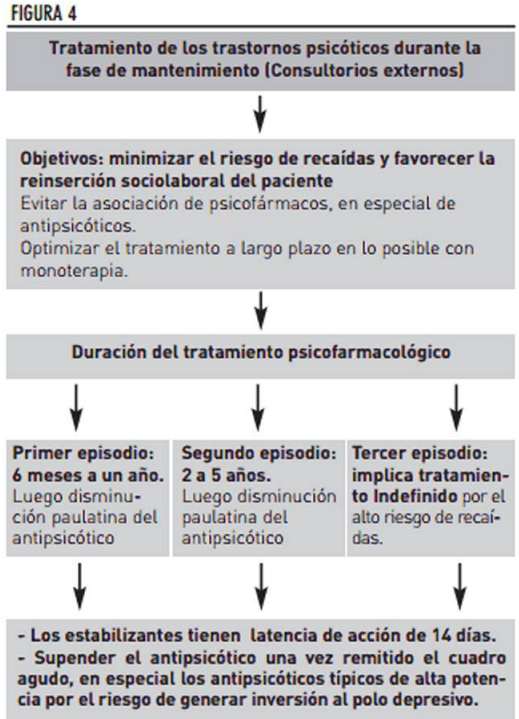
Droga	Dosis diaria (mg/día)
Risperidona	2-8
Olanzapina	10-30
Quetiapina	300-800
Ziprasidona	80-160
Aripiprazol	10-30
Sertindol	12-24
Paliperidona	6-12
Haloperidol	5-20
Trifluperazina	15-50
Tioridazina	300-800
Clorpromazina	300-1000

Los esquemas de la fase de mantenimiento del tratamiento farmacológico de los trastornos psicóticos se resumen en la Figura 4.

En muchas instituciones existen grupos de medicación y de psicoeducación para pacientes y/o familiares que sirven como estrategia para mejorar la adherencia en los tratamientos prolongados y fomentar la rehabilitación sociolaboral (53).

Durante esta etapa del tratamiento, debemos estudiar las formas de evolución de los trastornos psicóticos (diagnóstico longitudinal), con el objetivo de completar el diagnóstico transversal realizado en la fase previa. Serán de utilidad las diferentes categorizaciones semiológicas, aún vigentes, descriptas por los autores clásicos. Se observan diferentes tipos evolutivos en los trastornos psicóticos crónicos que tienen implicancias en el tratamiento psicofarmacológico a largo plazo:

FIGURA 4



1) Los pacientes con trastornos psicóticos de evolución aguda y transitoria, que suelen ser recidivantes (endógenos o inducidos por sustancias): las formas agudas y transitorias, aunque recurrentes, deben ser diferenciadas de las formas crónicas con síntomas negativos y/o positivos persistentes, por sus implicancias en la terapéutica farmacológica en la fase de mantenimiento.

Se caracterizan por un comienzo brusco de la sintomatología (menos de dos semanas), de característica polimorfa, relacionado en el tiempo con un estrés agudo, y de buen pronóstico. Algunos trastornos disociativos graves se pueden confundir con este grupo clínico y se deberá realizar un diagnóstico diferencial (54).

2) Los pacientes con trastornos psicóticos de evolución crónica o persistente (esquizofrenia, algunos trastornos esquizoafectivos, trastorno delirante): dentro del grupo de las formas persistentes se incluyen las dos formas clínicas descriptas por T. J. Crow.

- Esquizofrenia Tipo I: se caracteriza por una mejor respuesta a los antipsicóticos, un predominio de alucinaciones y delirio (síntomas positivos), la tendencia a la recurrencia y la ausencia de alteraciones neurorradiológicas (55, 56).

- Esquizofrenia Tipo II: se caracteriza por un curso crónico y deteriorante, con predominio de sintomatología negativa y pocos síntomas positivos, una mala respuesta terapéutica a los antipsicóticos, y con alteraciones neurorradiológicas, intelectuales y cognitivas (55, 56).

Muchos de estos pacientes pueden cumplir con los criterios de esquizofrenia resistente, es decir una respuesta insatisfactoria a dos o más estrategias terapéuticas basadas en un esquema de monoterapia y a dosis y tiempo (cuatro a seis semanas) adecuados, y el requerimiento del uso de clozapina o algún otro antipsicótico atípico (3, 4).

Duración del tratamiento

Se tendrá en cuenta los antecedentes personales del paciente con respecto a la evolución que haya presentado el trastorno psicótico.

Cuando estamos frente a un primer episodio agudo, puede resultar difícil determinar si se trata de una forma transitoria o persistente. Por lo tanto, en este caso se recomienda continuar el tratamiento a dosis terapéuticas por un período que se encuentre comprendido entre 6 meses y un año. Una vez cumplido este tiempo, la reducción de la dosis deberá ser lenta (cada tres meses). Si estamos frente a un segundo episodio, se recomienda la implementación de un tratamiento de mayor duración (2 a 5 años), mientras que el desarrollo de un tercer episodio implica un tratamiento de tiempo indefinido.

En general, se ha establecido que ante la presencia de un primer episodio psicótico de esquizofrenia, el tratamiento deberá sostenerse de 1 a 2 años, y luego se podrá suspender lentamente, controlando una posible reaparición sintomática. A partir del segundo episodio, el tratamiento deberá mantenerse 5 años. Si durante los episodios hubo hechos de violencia y/o intentos de suicidio, se podrá extender el tratamiento más allá de este lapso (7). La dosis utilizada debe ser la menor posible para minimizar el riesgo de efectos adversos. Se buscará la menor dosis eficaz posible, y se aumentará cuando aparezca algún empeoramiento del cuadro.

Un consenso danés propuso que luego de un primer episodio se pueden usar dosis

tan bajas como 2,5 mg de haloperidol, pero si el paciente ya ha tenido más de un episodio la dosis de mantenimiento debe ser como mínimo 5 mg de haloperidol o su equivalente. En otro consenso, se acordó la utilización de dosis levemente inferiores a las del tratamiento agudo. Hay que tener en cuenta que dosis demasiado altas o por demás bajas pueden interferir en la reinserción social (4). Una alta proporción de recaídas se debe al incumplimiento con la medicación. Como la esquizofrenia implica escasa conciencia de enfermedad, conlleva una actitud negativa hacia la medicación; el abuso de sustancias, el inadecuado cuidado del paciente por la red social, y una frágil alianza terapéutica, también son factores influyentes en las recaídas (4).

Una vez alcanzada la estabilización clínica a mediano plazo, se recomienda reducir hasta un 20% de la dosis utilizada en la etapa aguda cada 6 meses hasta alcanzar la mínima dosis de mantenimiento requerida por el paciente. La mínima dosis de mantenimiento considerada y aceptada son 2,5 mg/día de haloperidol o bien 50 mg de decanoato de haloperidol cada 4 semanas. En los pacientes con evolución crónica recidivante, se deberá considerar continuar con la misma dosis durante seis meses, antes de iniciar su reducción.

En aquellos pacientes que abandonan el tratamiento, se podrá evaluar la utilización de formas farmacéuticas de depósito (3, 4, 7). Las formas de liberación prolongada (decanoato dehaloperidol, decanoato de bromodol, palmitato de pipotiazina) constituyen una opción útil en los pacientes con baja adherencia, y síntomas extrapiramidales leves y/o negativos secundarios leves pero que tienen buena respuesta clínica con la medicación oral. Si bien se han asociado con una menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales en comparación con las formas respectivas de liberación inmediata "no se debe indicar un fármaco de liberación prolongada, sin antes haber probado, previamente, la tolerancia a la forma de liberación inmediata".

Cuando el paciente experimenta una recaída, la conducta por seguir es, si resulta posible, aumentar la dosis del antipsicótico, o rotar a otro antipsicótico oral. Si la sospecha es que la causa de la reaparición sintomática tiene relación con un incumplimiento, es factible cambiar a un antipsicótico intramuscular de larga duración, en lo posible atípico, como es el caso de la risperidona. De no ser viable, se rotará a un típico de acción prolongada. Esta posología tiene la ventaja de asegurar un mejor cumplimiento del tratamiento, y la aparente menor fluctuación de los niveles plasmáticos de la droga, en comparación con la vía oral, lo que ayudaría a una reducción de la incidencia de efectos secundarios (3). La desventaja que presentan es que, una vez introducida la droga en el organismo, si aparecen efectos adversos serios, el fármaco no puede ser suspendido abruptamente. Es recomendable conocer la respuesta del paciente a esa misma droga, primero administrada por vía oral (aunque no es factible con todas las presentaciones) (7). Las drogas más usadas en esta instancia son la risperidona (formulación de microesferas inyectables, aprobada por la FDA en 2003) (3), el decanoato de haloperidol, el decanoato de bromperidol, el palmitato de pipotiazina y el decanoato de zuclopentixol (7).

En esta etapa se trabajará con el paciente y la familia, a los fines de explicar las desventajas de un abandono del tratamiento, y las posibles consecuencias clínicas de un incumplimiento farmacológico.

Esquizofrenia resistente

La respuesta limitada a los antipsicóticos puede ser una característica desde el inicio del curso de la enfermedad (debido a factores del neurodesarrollo), o manifestarse a lo largo de ella (debido a procesos patológicamente adaptativos) (4). La clozapina es una droga indicada en este tipo de pacientes. Lamentablemente, a pesar de optimizar la monoterapia con clozapina, alrededor del 30% de los pacientes considerados resistentes no responde a esta droga.

La combinación de antipsicóticos o polifarmacia es una estrategia terapéutica habitual para la cual no hay un consenso sólido. Algunos autores proponen añadir un segundo antipsicótico a los pacientes que no responden adecuadamente a un típico o atípico. Sin embargo, la potenciación de clozapina con otros antipsicóticos tiene cierto apoyo en la bibliografía. Parte del fundamento es combinar un agente con mayor bloqueo D2 que la clozapina, que tiene una afinidad baja y una constante de disociación rápida en este tipo de receptor. Una combinación posible es clozapina con risperidona (3). También se han hecho pruebas agregándole otro atípico (distinto de risperidona), y hay datos sobre la combinación de risperidona con olanzapina. Faltan estudios controlados que avalen las consideraciones de los ensayos abiertos. Otra potenciación posible de la clozapina es combinarla con terapia electroconvulsiva Faltan estudios controlados que avalen las consideraciones de los ensayos abiertos.

Es necesario investigar nuevas estrategias para los pacientes que son resistentes a los antipsicóticos atípicos (4).

Tratamiento psicofarmacológico de otros trastornos psicóticos (criterios diagnósticos del DSM IV)

Episodio esquizofreniforme

El esquema terapéutico es similar al descripto para la esquizofrenia. Las diferencias radican en la duración del mismo. Se recomienda la utilización de bajas dosis de mantenimiento y, en caso de usar fármacos típicos, la posibilidad de suspender gradualmente la medicación antes de los seis meses ya que hasta ese momento el riesgo de desarrollar disquinesias tardías es casi nulo (23).

Con aripiprazol se reporta una buena respuesta sobre los síntomas positivos y negativos que presenta esta patología, como también la buena tolerancia al sostener la medicación a largo plazo si fuera necesario (24).

Episodio psicótico breve

Estos episodios de corta duración requieren tratamiento psicofarmacológico solamente durante la fase aguda, y no se justifica un tratamiento psicofarmacológico a largo plazo (23).

Psicosis afectiva del trastorno bipolar

Los pacientes con trastorno bipolar pueden presentar trastornos psicóticos agudos de forma maníaca depresiva o mixta. El tratamiento varía según la forma clínica con la que se presente.

En esta etapa del tratamiento el objetivo terapéutico principal consiste en lograr la estabilización del ánimo, por lo que será necesario disponer de una gama de fármacos posibles para la utilización en esta etapa aguda de la enfermedad.

Los fármacos clásicos de elección de primera línea son los estabilizadores del estado de ánimo, tales como el litio, o agentes antiepilépticos como ácido valproico u oxcarbazepina. Estos últimos son una alternativa cuando no hay respuesta, o bien

cuando existe contraindicación o intolerancia al litio.

Con el litio se observó una disminución en su uso durante los últimos años, pero todavía es la medicación recomendada de primera línea como estabilizador del estado de ánimo en episodios agudos y durante el mantenimiento. Con respecto a este ión, hay múltiples estudios que sugieren que el litio reduce la alta tasa de suicidios asociados con los trastornos del estado de ánimo. La mayoría de los expertos consideran que el litio sigue siendo una piedra angular en la terapia de los trastornos bipolares (25).

El valproato ha recibido la aprobación reglamentaria como tratamiento de la manía aguda como también la carbamazepina.

La oxcarbazepina demuestra ser comparable en cuanto la eficacia con el valproato, pero su perfil de efectos adversos es mayor (26).

Otra serie de antiepilépticos como la lamotrigina, el gabapentín y el topiramato podrían utilizarse en menor medida. Pero en esta etapa probablemente estos fármacos no alcancen para resolver la magnitud del cuadro clínico. La segunda línea de fármacos indicada para el caso son los antipsicóticos atípicos (27, 28).

El uso de clozapina, olanzapina y risperidona es eficaz tanto como monoterapia y como complemento del litio o valproato, y presenta un perfil de efectos adversos tolerables frente a la eficacia de la respuesta terapéutica. De igual manera, la combinación de un antipsicótico con valproato proporciona una mejoría mayor en la manía que los fármacos antipsicóticos usados en monoterapia, sobre todo en episodios maníacos con síntomas psicóticos.

Dentro de los antipsicóticos atípicos la clozapina, si bien presenta una eficaz acción para controlar los síntomas, exhibe un perfil de efectos adversos riesgosos y molestos. La agranulocitosis, que conlleva aumento de la mortalidad, determina que este antipsicótico sea usado como de última elección. En cuanto a otros efectos poco beneficiosos se encuentra el aumento de peso, la sialorrea e importantes efectos anticolinérgicos.

A diferencia de la clozapina, la olanzapina es el antipsicótico que muestra una acción directa en el episodio agudo, también da buenos resultados en el tratamiento de mantenimiento de estos pacientes (29, 30, 31).

La risperidona puede ser también una droga de elección para el control de la manía aguda, debido a su seguridad y eficacia, y también en el tratamiento de mantenimiento como complemento del tratamiento con litio o antiepilépticos.

Los efectos secundarios son leves y tolerables aunque también produce aumento de peso.

Se concluye, entonces, que los antipsicóticos atípicos son considerados como agentes de primera línea (32).

Con respecto a los antiguamente usados antipsicóticos típicos de alta potencia bloqueante D2, se deberán utilizar con cuidado por el riesgo de viraje al polo depresivo, o mixto (33).

De no contar con la posibilidad de utilizar antipsicóticos atípicos, se prefieren los antipsicóticos típicos de baja potencia bloqueante D2 a dosis bajas (50-150mg) clorpromazina y prometazina. Esta última es una fenotiazina de muy baja potencia bloqueante D2, útil como hipnosedante por sus efectos antagonistas del receptor H1. En caso de contar con la vía oral se puede utilizar la tioridazina (34, 35, 36, 37).

Trastorno esquizoafectivo

Algunos autores ponen en tela de juicio que se trate de una entidad independiente.

El trastorno esquizoafectivo puede ser una variante de la esquizofrenia con síntomas muy prominentes sobre el estado de ánimo. Esta entidad muestra la concurrencia de síntomas de dos patologías, la esquizofrenia y un trastorno del estado de ánimo (depresión mayor o trastorno bipolar), lo que representa un desafío dentro de la nosología, ya que los signos y síntomas conllevan a categorías límites entre los trastornos psicóticos y del estado de ánimo (38).

Por este motivo recomiendan elegir el fármaco según la sintomatología del paciente. Los fármacos de elección son los antipsicóticos, los antirrecurrenciales y los antidepresivos.

No ha sido establecido aún si los antipsicóticos, por sí solos, pueden mejorar ambos síntomas, afectivos y esquizofrénicos. En estos pacientes, los antipsicóticos de alta potencia D2 pueden provocar empeoramiento de la sintomatología depresiva, o inversión del cuadro hacia el polo depresivo, por lo cual se debe preferir la utilización de antipsicóticos de baja potencia, o bien antipsicóticos atípicos de acción combinada 5-HT2/D2.

Uno de los antipsicóticos atípicos recomendados es el aripiprazol debido a su eficacia, semejante a la del haloperidol, y la baja frecuencia de aumento de peso comparado con otros antipsicóticos igualmente eficaces como olanzapina. Las dosis recomendadas son entre 10-15 mg/día, y se puede llegar a dosis de 30 mg si fuera necesario. Los efectos terapéuticos se observan a corto plazo durante la primera a segunda semana de tratamiento con una mejoría de las funciones cognitivas y de los síntomas negativos, y en su perfil de efectos adversos puede presentarse insomnio, ansiedad, cefaleas y eventualmente acatisia (24, 39, 40, 41).

La risperidona es un agente que está asociado con una mejoría en el funcionamiento cognitivo relacionado con la velocidad del procesamiento, la atención, el aprendizaje y la memoria; así como el funcionamiento motor dentro del grupo de los atípicos (42, 43).

La ziprasidona es otro antipsicótico de posible uso en esta patología. En dosis de 80-160 mg/día por vía oral produce significativa mejoría sobre síntomas positivos y de manera notoria sobre los negativos, presentando un bajo perfil de efectos adversos.

La ziprasidona se puede administrar por vía intramuscular y puede ser indicada para casos de agitación grave (44, 45).

La olanzapina y la quetiapina son también indicados, pero la desventaja del tratamiento con estos fármacos es el aumento de peso significativo que se genera a largo plazo (46).

El aripiprazol en dosis de 10 a 15 mg también se muestra efectivo para la mejoría de síntomas tanto positivos como negativos y es bien tolerado (39, 47).

El uso de clozapina en estos pacientes ha sido recomendado en los casos de depresiones inhibidas y estados de aquinesia con síntomas psicóticos. La aquinesia es muchas veces indiferenciable de estados depresivos y de estados catatónicos (23).

Algunos autores que postulan que la clozapina tendría efecto estabilizante del ánimo (48).

Es de concluir, entonces, que la efectividad del uso de antipsicóticos de nueva generación en esta patología es interesante, como también se observa un menor riesgo de una internación o interrupción del tratamiento a largo plazo (49, 50).

El uso de antirrecurrenciales fue poco estudiado en los pacientes con trastorno esquizoafectivo, pero según los resultados

preliminares podrían ser de utilidad en las formas con predominio de sintomatología maníaca, funcionando como estabilizadores del ánimo (23).

Los síntomas de depresión, muchas veces subsindrómica, aparecen comúnmente en los pacientes de edad avanzada. Si bien la eficacia y la seguridad del uso de antidepresivos son escasas, como también la bibliografía al respecto, en un estudio reciente se observó buena respuesta en la disminución de síntomas depresivos y mejoría del funcionamiento y la calidad de vida con el uso de citalopram (51).

Los antidepresivos se indicarán en aquellos pacientes esquizoafectivos que sufren un episodio depresivo mayor, teniendo en cuenta el riesgo de viraje al polo maníaco. Si bien no existe bibliografía que brinde seguridad sobre este tipo de prescripción, el bupropion podría tener menor riesgo. Los antidepresivos tricíclicos son los de mayor riesgo de inducir viraje, por lo que deben ser evitados (2, 52).

Trastorno delirante

Estas formas de psicosis crónicas se caracterizan por el predominio de la alteración del pensamiento (delirio) y coincide en gran medida con las descripciones clásicas de paranoia descriptas por Kahlbaum y Kraepelin. La sintomatología delirante en estos trastornos suele ser resistente al tratamiento antipsicótico y es esencial el abordaje multidisciplinario (psicosocial) y muchas veces requieren internación, especialmente cuando presentan peligrosidad para terceros o provocan intensa disfuncionalidad social. En estos pacientes se recomienda el uso de antipsicóticos, en especial aquellos con acción combinada 5-HT2/D2, como la olanzapina, la risperidona, la quetiapina y la clozapina (2).

Conclusiones

El abordaje terapéutico psicofarmacológico de los trastornos psicóticos en sus distintas fases evolutivas requiere, fundamentalmente, de una metodología diagnóstica basada principalmente en criterios clínicos y evolutivos, ya que no contamos con métodos complementarios que presenten especificidad diagnóstica. Para la elaboración de un adecuado diagnóstico clínico, se deberán tener en cuenta todos aquellos datos que resultan de la realización de un adecuado examen semiológico y del conocimiento de los elementos teórico-prácticos aportados por el minucioso, sensato y prudente estudio de la psicopatología. El uso de las clasificaciones actuales permite establecer un diagnóstico categorial en un corte transversal y longitudinal y permite identificar, solo parcialmente, la conducta terapéutica por seguir.

Por lo tanto, en la elaboración de una estrategia terapéutica adecuada y racional resulta de fundamental importancia tener en cuenta, en primer lugar, el momento evolutivo de los diferentes tipos de trastornos psicóticos, ya que nos permitirá alcanzar un abordaje más dinámico de este grupo de patologías de etiopatogenia incierta y clínica polimorfa. En segundo lugar, en todos los casos que requieran un tratamiento a largo plazo, el principal objetivo por alcanzar es la obtención de una adecuada eficacia terapéutica a través de la monoterapia evitando, de ser posible, las asociaciones farmacológicas en general y, en particular, las asociaciones de diferentes antipsicóticos. En los casos en que esta situación ideal no es posible de lograr por la refractariedad de las formas graves de psicosis, las asociaciones de psicofármacos pueden ser benéficas, siempre y cuando sean utilizadas de un modo racional y adecuado para cada paciente.

Referencias bibliográficas

1. Kane J. Management Strategies for treatment of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60 (suppl 12):13-17.

2. D´Alessio L, Avigo L, Stingo N. Tratamiento psicofarmacológico de los trastornos psicóticos en distintas etapas evolutivas. Primera y Segunda parte. *Psicofarmacología*. 2003;21:23-29.

3. Lindenmayer MD, Anzalee Khan, MS. Cap.11 Psicopatología, en *Tratado de Esquizofrenia*, Ed. Ars medica, Barcelona, 2008.

4. Jufe G. Cap.6, Tratamiento farmacológico de la Esquizofrenia. En *Tratado farmacológico en Psiquiatría*. Ed. Médica Panamericana. 2004:113-139.

5. D`Alessio L. Tesis Doctoral. Estudio clínico de los trastornos psicóticos en la epilepsia del lóbulo temporal. Facultad de Medicina, UBA 2008.

6. Scott Stroup T, Graus J, Marder S. Cap.17, Farmacoterapias. En *Tratado de Esquizofrenia*. Ed. Ars medica, Barcelona, 2008:301-323.

7. Jufe G. Cap. 3. Antipiscóticos. En *Psicofarmacología Práctica*. Polemos. 2001.173-247.

8. Essali A, Al/Haj Haasan N, Li C. Clozapine versus typical meuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst*. Rv. 2009;(1)CD 000059.

9. Swainston Harrison T, Scott LJ. Ziprasidone: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *CNS Drugs*. 2006;20 (12):1027-52.

10. Limosin F, Azorin JM, Krebs MO, Millet B, Glikman J, Camus V, Crocq MA, Costentin J, Daléry J. Present data and treatment schedule of aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *Encephale*. 2008 Jan;34(1):82-92.

11. Oliveira IR, Elkis H, Gattaz WF, Chaves AC, de Sena EP, de Matos E Souza FG, Campos JA, Bueno JR, E Silva JA, Louzã MR, de Abreu PB. Aripiprazole for patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: an open-label, randomized, study versus haloperidol. *CNS Spectr*. 2009;14(2):93-102.

12. Lewis R, Bagnall AM, Leitner M. Sertindole for shizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001715.

13. Emsley R, Berwaerts J, Ferdekens M, Kramer M, Lane R, Lim P. Efficacy and safety of oral paliperidone extended release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooles data from 52 week open-label studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008 Nov; 23(6):343-56.

14. Marino J, Caballero J. Paliperidone extended-release for the treatment of schizophrenia. *Pharmacotherapy*. 2008 Oct; 28(10):1283-98.

15. Volz A, Khorsand V,Gillies D, Leucht S. Benzodiacepines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD006391.

16. D'Alessio L, Giagante B, Papayannis C, Oddo S, Silva W, Solís P, Donnoli V, Kauffman M, Consalvo D, Zieher LM, Kochen S. Epilepsy & Behavior 14 (2009) 604–609 Psychotic Disorders in Argentine Patients with Refractory Temporal Lobe Epilepsy: A Case-Control study. *Epilepsy & Behavior*. 14 (2009) 604–609.

17. Koch-Stoecker S. Antipsychotic drugs and epilepsia: indications and treatment guidelines. *Epilepsia*. 2002; 43(2):19-24.

18. Triemble M, Schmitz B. S*eizures, affective disorders and anticonvulsant drugs*. Edited by Triemble M and Schmitz B. Ed. Clarius Press Ltd, UK. 2002.

19. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, Chouinard G,

Islam MZ, Kane J, Krishnan R, Lindenmayer JP, Potkin S. International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psych.* 2003;60:82.

20. Leucht S, Kissling W, Mc Grath J, White P. Carbamazepine for Schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD001258.

21. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD004028.

22. Leucht S, Kissling W, Mc Grath J. Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003834.

23. Lauriello J, Erickson B, Keith S. Other Psychotic Disorders: En Sadock BJ y Sadock VA. *Comprehensive textbook of Psychiatry.* 7° Edition. Ed Lippincot Williams &Wilkins, Philadelphia, USA 2000.

24. Kwon JS, Jang JH, Kang DH, Yoo SY, Kim YK, Cho SJ; APLUS study group. Long-term efficacy and safety of aripiprazole in patients with schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: 26-week prospective study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;63(1):73-81.

25. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part I: clinical efficacy in bipolar disorder. *CNS Drugs.* 2009;23(3):225-240.

26. Kakkar AK, Rehan HS, Unni KE, Gupta NK, Chopra D, Kataria D. Comparative efficacy and safety of oxcarbazepine versus divalproex sodium in the treatment of acute mania: A pilot study. *Eur Psychiatry.* 2009;24(3):178.182.

27. Benazzi F. Bipolar II disorder: epidemiology, diagnosis and managment. *CNS Drugs.* 2007;21(9):727-740.

28. Reed C, Novick D, González-Pinto A, Bertsch J, Haro JM. Observational study designs for bipolar disorders – what can tell un about treatment in acute mania? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009 Apr 1. [Epub ahead of print]

29. Soares-Weiser K, Bravo Vergel Y, Beynon S, Dunn G, Barbieri M, Duffy S, Geddes J, Gilbody S, Palmer S, Woolacott N. A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for preventing relapse in people with bipolar disorder. Health Technol Assess. 2007;11(39):iii-iv,ix-206.

30. Treuer T, Oruc L, Loza N, Wl Saidi MA, Kovacs Z, Akkaya C, Gülseren S, Saylan M, Colman SA, Harrison GA. Acute phase results from STORM, a multicountry observational study of bipolar disorder treatment and outcomes. *Psychiatr Danub.* 2007;19(4):282-295.

31. Vieta E, Panicali F, Goetz I, Reed C, Comes M, Tohen M, EMBLEM Advisory Board. Olanzapine monotherapy and olanzapine combination therapy in the treatment of mania: 12-week results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) observational study. *J Affect Disord.* 2008;106(1-2):63-72.

32. Vacheron-Trystram MN, Braitman A, Cheref S, Auffray L. Antipychotics in bipolar disorders. *Encephale.* 2004,30(5):417-424.

33. Donnoli VF. El espacio psíquico en psiquiatría: la construcción del mundo interno a través del desarrollo neuropsicológico. Lumen. Bs. As. 1999.

34. Freeman M, Stoll A. Mood Stabilizer Combinations: A review of safety and efficacy. *Am J Psychiatry.* 1998; 155(1)12-21.

35. Hilty D, Brady K, Hales R. A Review of Bipolar Disorder among adults. *Psychiatr Serv.*

1999;50(2):201-213.

36. Post R. Treatment of bipolar disorder. En Sadock BJ y Sadock VA. *Comprehensive textbook of Psychiatry*. 7° Edition. Ed Lippincot Williams &Wilkins, Philadelphia, USA 2000.

37. Toro Martínez E. Tratamiento psiquiátrico del trastorno bipolar. *ALCMEON* 2000;33:1-35.

38. Abrams DJ, Rojas DC, Arciniegas DB. Is schizoaffective disorder a distinct categorical diagnosis? A critical review of the literature. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(6):1089-109.

39. Swainston Harrison T, Perry CM. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs*. 2004;64(15):1715-1736.

40. de Oliveira IR, Elkis H, Gattaz WF, Chaves AC, de Sena EP, de Matos E Souza FG, Campos JA, Bueno JR, E Silva JA, Louzã MR, de Abreu PB. Aripiprazole for patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: an open-label, randomized, study versus haloperidol. *CNS Spectr*. 2009;14(2):93-102.

41. Glick ID, Mankoski R, Eudicone JM, Marcus RN, Tran QV, Assunção-Talbott S. The efficacy, safety, and tolerability of aripiprazole for the treatment of schizoaffective disorder: results from a pooled analysis of a sub-population of subjects from two randomized, double-blind, placebo-controlled, pivotal trials. *J Affect Disord*. 2009;115(1-2):18-26.

42. Houthoofd SA, Morrens M, Sabbe BG. Cognitive and psychomotor effects of risperidone in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Clin Ther*. 2008;30(9):1565-1589.

43. Hervey PD, Napolitano JA, Mao L, Gharabawi G. Comparative effects of risperidone and olanzapine on cognition in elderly patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(9):820-829.

44. Gunasekara NS, Spencer CM, Keating GM. Ziprasidone: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs*. 2002;62(8):1217-1251.

45. Díaz-Marsá M, Sánchez S, Rico-Villademoros F; for the ZIP-IIG-79 Study Group. Effectiveness and tolerability of oral ziprasidone in psychiatric inpatients with an acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder: a multicenter, prospective, and naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2009 Apr 7. pii: ej08m04410. [Epub ahead of print].

46. Deberdt W, Lipkovich I, Heinloth AN, Liu L, Kollack-Walker S, Edwards SE, Hoffmann VP, Hardy TA. Double-blind, randomized trial comparing efficacy and safety of continuing olanzapine versus switching to quetiapine in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(4):713-20.

47. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, Ali MW. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(1):132-133.

48. Zárate C, Tohen M, Baldessarini R. Clozapine in Severe Mood Disorders. *J Clin Psychiatry*. 1995;56 (9): 411-416.

49. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JP, Volavka J, Haukka J. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ*. 2006 Jul 29;333(7561):224. Epub 2006 Jul 6.

50. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(6):622-9.

51. Zisook S, Kasckow JW, Golshan S, Fellows I, Solorzano E, Lehman D, Mohamed S, Jeste DV. Citalopram augmentation for subsyndromal symptoms of depression in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder: A randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2008 Dec 16. pii: ej08m04261. [Epub ahead of print]

52. Wright G, Galloway L, Kim J, Dalton M, Miller L, Stern W. Bupropion in the long-term treatment of cyclic mood disorders: mood stabilizing effects. *J Clin Psychiatry*. 1985 Jan;46(1):22-5.

53. Amenta M, Campi M, Goldchluk A, Kirschbaum W, Villar V, Postare F. Tratamiento grupal ambulatorio de pacientes esquizofrénicos y otras psicosis deficitarias. *Vertex*. 2000; 11: 58-64.

54. Barcia D. *Psicosis Cicloides*. Triacastela, Madrid 1998.

55. Berrios G. Positive and negative symptoms and Jackson. A conceptual history. *Arch Gen Psychiatry*. 1985; 42 (1): 95- 97.

56. Crow T. J. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J* 1980, 280:66-68.

57. Zieher LM y colaboradores. *Psicofarmacología clínica y sus bases neurocientíficas*. Tercera edición; Ursino. Buenos Aires, 2003.

Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia

Volumen I

Esquizofrenia y otras psicosis. Neurobiología y terapéuticas

Director Luis María Zieher // **Editora científica** María Cristina Brió

Las conceptualizaciones desarrolladas en las últimas décadas sobre las bases biológicas de la mente abrieron un panorama vasto, donde el borde de lo explorado se desdibuja y se dirige al infinito.

Este proceso de progreso continuo del conocimiento, en áreas de investigación básica en Neurociencia, se vinculan a su vez con la mejor comprensión, tanto de las patologías que afectan al sistema nervioso central, como de la implementación de las estrategias farmacológicas o psicoterapéuticas, con la posibilidad de una mejor calidad de vida para los enfermos y sus familias.

Este texto, el primero de un conjunto de seis que conforman el *Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia*, reúne los avances en la investigación básica y en los tratamientos de las patologías psicóticas, tomando el consenso internacional en la materia como un criterio sobre el cual basarse. Se exponen con rigurosidad los abordajes farmacológicos, de neuroimágenes y de psicoterapias que conforman una herramienta completa a disposición de los profesionales del área.

SCIENS EDITORIAL

ISBN 978-987-23649-3-9

9 789872 364939